

ZYTODIAGNOSTIK
IN DER 1. UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK
MÜNCHEN IN DEN JAHREN 1973 - 1979
UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG
DER „FALSCH-NEGATIVEN“ BEFUNDE

Tom C. Garven



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der 1. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. J. Zander

ZYTODIAGNOSTIK IN DER 1. UNIVERSITÄTSFRAUENKLINIK
MÜNCHEN IN DEN JAHREN 1973 - 1979 UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DER "FALSCH-NEGATIVEN" BEFUNDE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Tom C. Garven

aus

Hamburg

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Zander

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Mai 1986

Meinen Eltern Estelle und Hans
in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	1
Krankengut und Methodik.....	2
Untersuchungsergebnisse.....	5
Treffsicherheit.....	9
Pap III.....	9
Pap III D.....	12
Pap IVa(Gr).....	14
Pap IVa.....	16
Pap IV.....	18
Pap V.....	20
Positiver Abstrich in der Schwangerschaft.....	23
Altersverteilung.....	26
- bei 105 schwangeren Frauen.....	26
- bei 1664 nicht-schwangeren Frauen.....	28
bei Dysplasie.....	29
bei Grenzfall zum CIS.....	31
bei Carcinoma in situ.....	32
bei früher Stromainvasion.....	33
bei Mikrokarzinom/Kollumkarzinom.....	34
Sicherung der histologischen Diagnose.....	36
Erfolg der Gewebeentnahme.....	40
Portioabschabung mit fraktionierter Abrasio.....	44
Altersverteilung bei der Portioabschabung.....	51
"Falsch - negative" Befunde	52
Diskussion.....	55
Zusammenfassung.....	69
Literaturverzeichnis.....	70
Lebenslauf.....	75

Einleitung

Die Bedeutung der zytologischen Dysplasie in Relation zur Entstehung eines Zervix-Karzinoms ist besonders seit Papanicolaou stetig gestiegen. Heutzutage ist die Zytodiagnostik für die Früherkennung des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen allgemein anerkannt und weitverbreitet angewandt. Die breite Öffentlichkeit sowie die medizinische Fachwelt sind sich zwar darüber im Klaren, daß periodische zytologische Untersuchungen notwendig sind, tendieren jedoch oft dahin, negative zytologische Abstriche nicht mit ausreichender Sorgfalt weiterzuverfolgen. In dieser Arbeit wird auf die Rate der "falsch - negativen" zytologischen Befunde im besonderen eingegangen, die an der 1. Universitäts-Frauenklinik (1.UFK) in München im Zeitraum von 1973 bis 1979 an den dort untersuchten Patientinnen gefunden wurde. Darüber hinaus wird versucht, auf mögliche Ursachen der Entstehung "falsch - negativer" Befunde in der Zytologie hinzuweisen, und in diesem Zusammenhang Vorschläge zu unterbreiten, die bereits vorhandene Sorgfalt noch zu erhöhen, beziehungsweise die Technik der Abnahme zu verbessern.

Krankengut und Methodik

Der Untersuchung liegen alle ambulanten und stationären Patientinnen der 1.UFK München zugrunde, bei denen von 1973 bis 1979 ein oder mehrere zweifelhafte bzw. positive Abstriche des Collum uteri festgestellt wurden.

Für jede Patientin wurde eine Karteikarte mit den folgenden Daten angelegt:

- Kurzanamnese: Lebensalter, Routine- oder Untersuchungsuntersuchung, frühere Zytologie (auswärts/1.UFK), frühere Gewebeentnahme mit Diagnose
- Zytologie: sämtliche Abstriche in der Reihenfolge ihrer Entnahme ab ihrer Erfassung (erstmalig positiv geworden)
- Histologie: Datum, Art und Weise ihrer Entnahme, Diagnose des histologischen Collum uteri, Entfernung im Gesunden (ja - nein - fraglich)
- abklärende Maßnahmen: Uterusexstirpation
(Histologie mit/ohne Atypien)

Eine Patientin, bei der mehr als ein Abstrich entnommen wurde, wurde in die jeweils "schwerste" zytologische Diagnose eingestuft, d. h. also, daß eine Frau mit den Befunden Pap III, IVa(Gr) und IV als "Fall Pap IV" geführt wurde. Diese zytologische Diagnose wurde dann mit der histologischen verglichen und ausgewertet.

Ferner wurden jene Fälle besonders berücksichtigt, bei denen zwischen positiven Befunden ein oder mehrere Male auch negative zytologische Abstriche festgestellt wurden.

Die Abstriche wurden nach dem folgenden, differenzierten, d. h. dem über das klassische Papanicolaou-System hinausgehenden "Münchner" Diagnose-Schema eingeteilt:

Pap-Gr.	zytologischer Befund	erwartete Histologie
I	normale Plattenepithelzellen	negativ
II	vereinzelte Kernvergrößerungen, meist entzündlich bedingt	negativ
III	a) starke Kernvergrößerungen mit deutlicher Chromatinvergrößerung bei meist entzündl. Veränderungen oder atrophischen Abstrichen mit fragl. Übergängen zu Dyskariosen b) Metaplasiezellen mit starken Kernvergrößerungen, die fraglich entzündlich bedingt sind oder bereits Dyskariosen darstellen c) degenerativ veränderte, meist freiliegende, stark vergrößerte Kerne neben normalen Plattenepithelien und Endozervikalzellen, Einordnung jedoch der starken Degeneration wegen nicht möglich d) Dyskariosen od. atyp. Zellen, wobei das Gesamtbild wegen starker Degeneration, Entzündung und/oder Atrophien differentialdiagnostisch nicht sicher einzuordnen ist e) völlig unklare Zellveränderungen, die weder als negativer noch als positiver Befund sicher einzuordnen sind	negativ od. Dysplasie negativ, oder atypische Metaplasie, oder Carcinoma in situ Endocervicitis, Polyp, Hyperplasie der Endocervicalscheidhaut od. degenerative Ca-Zellen höherer Genitalabschnitte Dysplasie bis invasives Plattenepithelkarzinom keine Aussagemöglichkeit
III D	Dyskariosen in den oberen und mittleren, vereinzelt auch in den unteren Plattenepithelschichten	Dysplasie leichten bis mittleren Grades
IVa(Gr) (Grenzfall)	a) Dyskariosen in den oberen, mittleren, vermehrt auch in den unteren Plattenepithelschichten b) Dyskariosen in den oberen und mittleren Schichten und Metaplasiezellen mit Kernvergrößerungen oder fragl. Dyskariosen	Dysplasie oder Carcinoma in situ

Pap-Gr.	zytologischer Befund	erwartete Histologie
IV a	Dyskariosen in den oberen, mittl. und unteren Schichten, Hyperchromasie, vereinzelt auch atyp. Zellen	Carcinoma in situ
IV	a) Dyskariosen, vorwiegend in den unteren Schichten, Hyperchromasie und auch vermehrt atyp. Zellen, gelegentlich auch Makronukleoli b) wie bei IV a beschrieben, jedoch mit stark entzündlichen und degenerativen Veränderungen, die eine sichere Einordnung nicht erlauben	Carcinoma in situ oder beginnender invasiver Prozeß Carcinoma in situ oder invasiver Prozeß
V	Zellen mit allen Kriterien der Malignität, die für einen invasiven Plattenepithelprozeß sprechen	Plattenepithelkarzinom unterschiedlichen Ausreifungsgrades

Tab. I: Differentialdiagnostisches Schema ("Münchener Schema") mit entsprechender Histologie

Untersuchungsergebnisse

Im Rahmen der Untersuchung von 1973 bis 1979 wurden insgesamt 112 612 Abstriche angefertigt. Als "positiv" diagnostiziert wurden dabei 3 007 Abstriche (2.7 %) von insgesamt 1 769 Patientinnen.

Bei diesen 1 769 Frauen mit mindestens einem positiven Abstrich errechnet sich somit ein durchschnittlicher Abstrichfaktor von 1.7 positiven Abstrichen für jede untersuchte Patientin (3 007 positive Abstriche/1 769 Patientinnen).

Die Verteilung der Patientenzahl in die verschiedenen Gruppen des differenzierten "Münchner" Schemas bezüglich ihres jeweils höchsten positiven Pap-Befundes sei in der folgenden Tabelle dargestellt:

Pap-Gr.	III	IIID	IVa (Gr)	IV a	IV	V	Pat.- zahl	Pap III-V insgesamt
1973-1979	790	385	156	109	164	165	1 769	3 007
%-Anteil	44.7	21.8	8.8	6.1	9.3	9.3	100 %	1/1.7

Tab. II: Verteilung und Prozentzahl von 1 769 Patientinnen in die entsprechenden Pap-Gruppen, eingeteilt nach ihrem jeweils höchsten positiven Pap-Befund

Von den 1 769 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Smear-Abnahme 105 Frauen schwanger; diese 105 schwangeren Frauen werden später im Einzelnen dargestellt und eingeteilt und sind deshalb in den folgenden Tabellen zunächst einmal ausgespart; es wird also in den folgenden Tabellen von einer Anzahl von 1 664 Patientinnen, die mindestens einen positiven Abstrich aufwiesen, ausgegangen.

Diese 1 664 Patientinnen mit positivem Befund, die 105 schwangeren Frauen ausgeklammert, sind in Tabelle III zusammenfassend dargestellt, und zwar zum einen nach ihrer zytologischen Papanicolaou-Einteilung, und zum anderen nach dem histologischen Ergebnis, sofern eine Abklärung vorgenommen wurde; 879 Patientinnen wurden einer histologischen Abklärung zugeführt. Dabei ergab sich in 686 Fällen (78 %) eine positive Diagnose; diese positiven Diagnosen wiederum teilen sich auf in 514 prämaligne und maligne Veränderungen am Collum uteri (siehe Tab IV) und in 172 Corpus- und andere Karzinome bzw. maligne Veränderungen im Bereich der Genitale. 365 Patientinnen aus den Gruppen III bis IVa wurden bei folgenden zytologischen Untersuchungen bereits als negativ diagnostiziert, und 402 Frauen sind ohne weitere Abklärung verblieben. Ein Großteil dieser Patientinnen war trotz zum Teil mehrfachen Anschreibens nicht zu einer Nachfolgeuntersuchung erschienen; einige zogen von München weg, andere verstarben aufgrund anderer Ursachen, 18 weitere Fälle waren noch in Kontrolle. 188mal wurde eine unverdächtige Histologie gefunden, und 5mal (3x Pap III, 2x Pap III D) war das Material unzureichend für eine histologische Stellungnahme.

Von den das Collum uteri betreffenden Befunden ergab sich 24mal die histologische Diagnose der einfachen Atypie bzw. leichten Dysplasie bei zytologischer Einteilung von Pap III bis Pap IVa reichend, mit der höchsten Anzahl von 10 (41.7 %) in Gruppe III D. Leichte bis mittlere und mittlere Dysplasie fand sich 62mal, aufgeteilt in allen Papanicolaou-Gruppen, mit der höchsten Anzahl in Gruppe IVa(Gr), nämlich 21mal oder zu 33.9 % aller leichten mit mittleren Dysplasien; 55mal wurde die Diagnose der einfach gesteigerten Dysplasie mit dem Grenzfall zum Carcinoma in situ gestellt, die Abstriche sind wiederum in alle Pap-Gruppen aufgeteilt, mit der höchsten Anzahl von 24mal (43.6 %) ebenfalls in Gruppe IVa(Gr). Gesteigerte Atypie, schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ ergab die

Histologie in 192 Fällen nach Pap-Abstrichen aus allen Gruppen, die zytologische Diagnose eines Pap IV wurde mit 72mal (37.5 %) am häufigsten gestellt. Die verbleibenden 353 Fälle zeigten 172mal einen Corpus- oder andere gynäkologische Karzinome, oder bereits beginnende Karzinominfiltration verschiedener Grade des Collum uteri; 21mal frühe Stromainvasion, 9mal ein Mikrokarzinom, 131 Plattenepithelkarzinome des Collum uteri, sowie 20 Adenokarzinome des Collum uteri.

III	IIID	IVa(Gr)	IVa	IV	V		Histologischer Befund
8	10	5	1			24	einfache Atypie, leichte Dyspl.
12	13	21	10	4	2	62	lcht. bis mittl. & mittl. Dyspl.
2	10	24	12	5	2	55	einf. gesteigerte Atypie und Grenzfall zum Carcinoma in situ
16	6	39	49	72	10	192	gesteig. Atypie, schwere Dyspl. Carcinoma in situ
1		5	5	7	3	21	frühe Stromainvasion
1		1	1	4	2	9	Mikrokarzinom
25		1	2	24	79	131	Plattenepithelca. d. Collum uteri
7	1			3	9	20	Adenoca. des Collum uteri
90	5	3	1	27	46	172	Corpus- & and. Carcinomata
3	2					5	unzureichende Histologie
130	37	11	2	3	5	188	unverdächtige Histologie
251	102	6	6			365	negativ geworden
186	155	27	13	14	7	402	ohne Klärung geblieben
9	6	3				18	noch in Kontrolle
741	347	146	102	163	165	1664	Gesamtzahl

Tab III: Zusammenfassung der Abklärungsergebnisse aller zweifelhaften und positiven Abstrichgruppen aus den Jahren 1973 - 1979 (mit Ausnahme der schwangeren Pat.)

In der vorangegangenen Tabelle wurden die 105 bei dem Abstrich schwangeren Frauen ausgeklammert; siehe diesbezüglich Tabelle XVII. Die histologische Diagnose des Carcinoma in situ wurde mit 37.4 % (192 Fälle) der prämaligen und malignen Veränderungen des Collum uteri am häufigsten gestellt, gefolgt vom Plattenepithelkarzinom mit 25.3 % (131 Fälle), und der leichten bis mittleren Dysplasie mit 12.1 % (62 Fälle). In 10.7 % (55mal) wurde ein Grenzfall zum Carcinoma in situ beschrieben, in 4.7 % (24mal) eine leichte Dysplasie gefunden; frühe Stromainvasion wurde in 4.1 % (21mal) ein Mikrokarzinom in 1.8 % (9 Fälle) und schließlich ein Adenokarzinom des Collum uteri in 3.9 % (20mal) histologisch gesichert.

In der folgenden Tabelle IV sind die 514 prämaligen und malignen Veränderungen des Collum uteri aus Tabelle III herausgenommen und entsprechend ihrer Histologie eingeteilt, sowie ihre prozentuale Häufigkeit ermittelt worden:

Histologie	Anzahl	%
leichte Dysplasie (einfache Atypie)	24	4.7
leichte bis mittlere & mittlere Dysplasie	62	12.1
Grenzfall zum Carcinoma in situ	55	10.7
Carcinoma in situ	192	37.4
frühe Stromainvasion	21	4.1
Mikrokarzinom	9	1.8
Plattenepithelkarzinom	131	25.3
Adenokarzinom des Collum uteri	20	3.9
gesamt	514	100.0 %

Tab IV: Verteilung und Häufigkeit der 514 prämaligen und malignen Plattenepithelveränderungen des Collum uteri

Treffsicherheit

Alle hier erwähnten histologischen Diagnosen sind zwar aufgrund positiver zytologischer Abstriche gestellt worden, die zytologischen Abstriche jedoch auf sämtliche Papanicolaou-Gruppen verteilt, mit der einzigen Ausnahme der leichten Dysplasie, wo die zytologischen Diagnosen auf die Pap-Gruppen III bis IVa begrenzt waren. Die tatsächliche Treffsicherheit der Zytologie, bestätigt durch die nachfolgende Histologie, und damit die effektive Voraussagefähigkeit des zytologischen Abstriches, ist in den folgenden Tabellen zu erfassen versucht worden; die Ergebnisse der schwangeren Frauen sind hier wiederum nicht miterfaßt worden, siehe dafür Tabelle XVII ff.:

Pap III =====

Der "unklare" Befund wurde bei 741 Patientinnen erhoben, dies entspricht 44.6 % aller Frauen mit mindestens einem suspekten oder positiven Abstrich.

Diese 741 Fälle teilen sich wie folgt auf:

- zytologisch negativ (Pap I/II) geworden	251	(33.9 %)
- als Pap III histologisch abgeklärt	295	(39.8 %)
davon ausreichende Fälle	292	
unzureichende Histologie	3	
- nicht abgeklärt	195	(26.3 %)
(davon noch in Kontrolle	9)	

Tab V: Einteilung von 741 Patientinnen mit einem "unklaren"
 Pap III-Befund

251 Frauen (33.9 %) hatten bei nachfolgenden Kontrolluntersuchungen einen negativen Pap-Befund, d. h. sie wurden als Pap I oder Pap II eingestuft. Von den 195 (26.3 %) nicht abgeklärten positiven Pap III-Befunden waren 9 Frauen zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Tabelle noch in Kontrolle; die verbleibenden 186 Frauen sind im Untersuchungszeitraum nicht wieder erschienen trotz zum Teil mehrfachen Anschreibens von seiten der Klinik. Einige Frauen sind vom Münchner Einzugsgebiet weggezogen, einige aufgrund anderer Ursachen verstorben. Bei 295 Patientinnen (39.8 %) wurde eine histologische Nachfolgeuntersuchung eingeleitet, jedoch in 3 Fällen war nicht genügend Gewebematerial erbracht worden, um eine sichere histologische Diagnose stellen zu können. Die abgeklärten 292 positiven Pap III-Fälle sind in Tabelle VI zusammenfassend dargestellt:

Histologie	Fälle	Prozentanteile*	
leichte bis mittlere Dysplasie (einfach atypisches Epithel)	20	6.8	9.9
Carcinoma in situ (mit Grenzfällen)	18	6.2	8.9
Kollum Karzinom	34	11.7	16.8
Corpus- und Vulva-Karzinom	90	30.8	----
unverdächtig	130	44.5	64.4
=====			
gesamt	292	100.0	100.0

(* Die Spalte 2 der Prozentanteile bezieht sich auf die nur am Collum uteri gestellten histologischen Diagnosen)

Tab VI: Histologische Diagnose bei 292 Fällen mit einem zytologisch "unklaren" Befund (Pap III)

Der unklare Befund Pap III hat also, wenn man nur von der die Zervix betreffenden Aussagekraft (Spalte 2) ausgeht, in 18.8 % Dysplasien leichten bis mittleren Grades bis hin zum Carcinoma in situ mit seinen Grenzfällen dargelegt.

Er hat mit beinahe der gleichen Prozentzahl, nämlich 16.8 %, ein Kollum Karzinom aufgedeckt, wohingegen fast zwei Drittel aller Zervix Abstriche - genau 64.4 % - schließlich von der Histologie her als unverdächtig eingestuft werden konnten. Es darf aber nicht übersehen werden, daß von allen Pap III-Befunden (Spalte 1) dieser in 90 Fällen, oder zu 30.8 %, auf ein Karzinom im Corpus- oder Vulva-Bereich hingewiesen hat, was im Verhältnis zu den höheren Pap-Gruppen prozentual am höchsten ausfällt.

Pap III D
=====

Der Befund Pap III D wurde in 347 Fällen erhoben, dies entspricht 20.8 % aller Frauen mit einem suspekten oder positiven Abstrich. Diese 347 Fälle teilen sich wie folgt auf:

- zytologisch negativ (Pap I/II) geworden	102	(29.4 %)
- als Pap III D histologisch abgeklärt	84	(24.2 %)
davon ausreichende Fälle	82	
unzureichende Histologie	2	
- nicht abgeklärt	161	(46.4 %)
(davon noch in Kontrolle	6)	

Tab VII: Einteilung von 347 Patientinnen mit einem Pap III D
- Befund als den höchsten abgenommenen Abstrichbefund

102 Frauen waren bei einer Nachfolgeuntersuchung als negativ eingestuft worden (Pap I/II). Von 161 Frauen, die zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Arbeit nicht histologisch abgeklärt worden waren, befanden sich 6 Frauen noch in Kontrolle, während der Kontakt mit den übrigen 155 Frauen verloren ging. Bei 84 der Histologie zugeführten Frauen waren zweimal die erhaltenen Gewebeproben unzureichend für eine histologische Stellungnahme. Die 82 abgeklärten Fälle sind in der folgenden Tabelle VIII entsprechend ihres histologischen Ergebnisses aufgeführt:

Histologie	Fälle	Prozentanteile*	
leichte bis mittlere Dysplasie (einfach atypisches Epithel)	23	28.1	29.9
Grenzfall zum Carcinoma in situ	10	12.2	13.0
Carcinoma in situ	6	7.3	7.8
Kollum Karzinom	1	1.2	1.3
Corpus- und Vulva-Karzinom	5	6.1	----
unverdächtig	37	45.1	48.0
=====			
gesamt	82	100.0	100.0

(* Die Spalte 2 der Prozentanteile bezieht sich auf die nur am Collum uteri gestellten histologischen Diagnosen)

Tab VIII: Histologische Diagnose bei 82 Fällen mit der zytologischen
Voraussage: Dysplasie (leichten bis mittleren Grades)

Der Befund Pap III D, der in der Histologie eine Dysplasie, aber auch einen Grenzfall zum Carcinoma in situ erwarten läßt, hat in 42.9 % der auf den Zervixbereich bezogenen Abstriche (Spalte 2) zugetroffen. In 9.1 % mußte ein "Irrtum nach oben" hingenommen werden, während noch immer eine hohe Zahl - 37 Fälle oder 48 % - histologisch als unverdächtig eingestuft wurden. Auf alle Abstriche bezogen hat der Pap III D-Befund in 6.1 % (Spalte 1) zusätzlich auf ein Karzinom im Corpus- bzw. Vulvabereich hingewiesen.

Auffällig ist die relativ hohe Zahl von 48 % histologisch unverdächtigen Befunden; es stellt sich hier die Frage, warum die Zytologie fälschlicherweise so oft zu hoch eingestuft wurde? Am häufigsten dürfte dafür eine Entzündung verantwortlich gemacht werden, da solche Zellveränderungen oft sehr schwer von beginnenden Atypien zu unterscheiden sind. Oder wurde eine histologische Abklärung zu früh angestrebt - hätten vielleicht häufigere Abstriche innerhalb kürzerer Intervalle einer histologischen Gewebsentnahme vorangehen sollen?

Pap IVa(Gr)

=====

Der Befund Pap IVa Grenzfall wurde insgesamt bei 146 Frauen erhoben. Abklärung wie folgt:

- zytologisch negativ (Pap I/II) geworden	6	(4.1 %)
- als Pap IVa(Gr) histologisch abgeklärt	110	(75.3 %)
- nicht abgeklärt (davon noch in Kontrolle	30 3)	(20.6 %)

Tab IX: Einteilung der 146 Frauen mit dem höchsten zytologischen Befund: Pap IVa(Gr)

Sechsmal (4.1 %) ist ein Pap IVa(Gr)-Befund bei nachfolgenden Abstrichen negativ geworden. 27 Frauen konnten nicht weiter abgeklärt werden, während 3 Frauen sich noch in Kontrolle befanden. Die abgeklärten 110 Fälle sind nach ihrer Histologie in der folgenden Tabelle X zusammengefaßt:

Histologie	Fälle	Prozentanteile*	
leichte bis mittlere Dysplasie (einfach atypisches Epithel)	26	23.6	24.3
Grenzfall zum Carcinoma in situ	24	21.8	22.4
Carcinoma in situ	39	35.5	36.5
Kollum Karzinom	7	6.4	6.5
Corpus- und Vulva-Karzinom	3	2.7	----
unverdächtig	11	10.0	10.3
=====			
gesamt	110	100.0	100.0

(* Die Spalte 2 der Prozentanteile bezieht sich auf die nur am Collum uteri gestellten histologischen Diagnosen)

Tab X: Histologische Diagnosen der 110 ausreichend abgeklärten Befunde mit der zytologischen Voraussage: Dysplasie mittleren bis schweren Grades bzw. Carcinoma in situ mit seinen Grenzfällen

Der Befund Pap IVa Grenzfall, der histologisch sowohl die Dysplasien als auch das Carcinoma in situ mit seinen Grenzfällen erwarten läßt, hat insgesamt eine Trefferquote von 83.2 % (89mal) erreicht (Spalte 2), wobei 24.3 % (26 Fälle) auf die Dysplasien fallen, 36.5 % (39 Fälle) ein Carcinoma in situ aufdeckten, und 22.4 % (24mal) als Grenzfall zum Carcinoma in situ angesehen wurden. In 6.5 % der Fälle wurde die Diagnose eines Kollum Karzinoms gestellt, und, im Gegensatz dazu, war in 10.3 % die Histologie als unverdächtig bezeichnet worden. Auf alle Abstriche bezogen (Spalte 1) wies der "Grenzfall-Befund" auch 3mal (2.7 %) auf ein Karzinom im Corpus- (1mal) bzw. Vulvabereich (2mal) hin.

Pap IVa

=====

Der Befund Pap IVa wurde 102mal erhoben, dies entspricht 6.1 % der 1663 aufgezeichneten positiven Fälle (mit Ausnahme der Schwangeren). Abklärung:

- zytologisch negativ (Pap I/II) geworden	6	(5.9 %)
- als Pap IVa histologisch abgeklärt	83	(81.4 %)
- nicht abgeklärt	13	(12.7 %)

Tab XI: Einteilung von 102 Patientinnen mit der zytologischen Diagnose: Pap IVa

Auch der Befund Pap IVa war noch 6mal von einem negativen Nachfolgeabstrich gefolgt. 13 Frauen sind trotz wiederholten Anschreibens nicht zu einer Wiederholungskontrolle erschienen. Die verbleibenden 83 Fälle (81.4 %) mit der zytologischen Diagnose Pap IVa ergaben die folgenden histologischen Ergebnisse:

Histologie	Fälle	Prozentanteile*	
leichte bis mittlere Dysplasie	11	13.3	13.4
Grenzfall zum Carcinoma in situ	12	14.5	14.6
Carcinoma in situ	49	59.0	59.8
Kollum Karzinom	8	9.6	9.8
Corpus- und Vulva-Karzinom	1	1.2	----
unverdächtig	2	2.4	2.4
=====			
gesamt	83	100.0	100.0

(* Die Spalte 2 der Prozentanteile bezieht sich auf die nur am Collum uteri gestellten histologischen Diagnosen)

Tab XII: Histologische Diagnosen bei 83 Fällen mit der zytologischen Voraussage: Carcinoma in situ

Der Befund Pap IVa läßt histologisch nur mehr ein Carcinoma in situ erwarten - per definitionem. Diese Voraussage traf in 59.8 % der Fälle oder 49mal zu, aber auch 14.6 % (12 Fälle) wurden als Grenzfall zum Carcinoma in situ histologisch eingestuft, in 13.4 % war "lediglich" eine Dysplasie nachzuweisen, unverdächtig erschienen zwei Befunde oder in 2.4 Prozent. Achtmal (9.8 %) wurde ein Kollum Karzinom entdeckt und einmal (1.2 % in Spalte 1) ein Corpus Karzinom.

Pap IV

=====

Der Befund Pap IV wurde bei 163 Frauen oder 9.8 % aller als positiv abgeklärten Patientinnen erhoben. Abklärung wie folgt:

- als Pap IV histologisch abgeklärt	149	(91.4 %)
- nicht abgeklärt	14	(8.6 %)

Tab XIII: Einteilung von 163 Frauen mit der Zytologie: Pap IV

Die Diagnosestellung eines Pap IV schließlich ist bis auf 14 unabgeklärten Fällen zu 91.4 % oder 149mal zur Histologie für weitere Abklärung überwiesen worden. Die histologischen Ergebnisse stellt Tabelle XIV dar:

Histologie	Fälle	Prozentanteile*	
leichte bis <u>mittlere</u> Dysplasie	4	2.7	3.3
Grenzfall zum Carcinoma in situ	5	3.4	4.1
Carcinoma in situ	72	48.3	59.0
Mikrokarzinom	4	2.7	3.3
frühe Stromainvasion (Ia)	7	4.7	5.7
Kollum Karzinom (Ib - IV)	27	18.1	22.1
Corpus- und Vulva-Karzinom	27	18.1	----
unverdächtig	3	2.0	2.5
=====			
gesamt	149	100.0	100.0

(* Die Spalte 2 der Prozentanteile bezieht sich auf die nur am Collum uteri gestellten histologischen Diagnosen)

Tab XIV: Histologischer Befund bei 149 Fällen mit der zytologischen Voraussage: invasiver Prozeß oder noch Carcinoma in situ

Der Befund Pap IV bei dem neben dem Carcinoma in situ (mit Grenzfällen) auch das Mirkokarzinom und invasive Prozesse zu erwarten sind, hatte eine Trefferquote von 94.2 % (Spalte 2), wovon 59.0 % (72 Fälle) auf ein Carcinoma in situ fielen, sowie 4.1 % oder fünf Fälle auf einen Grenzfall; 3.3 % (4mal) wiesen auf ein Mikrokarzinom hin, und 7mal oder zu 5.7 % der Fälle wurde eine frühe Stromainvasion (Ia) gefunden. 22.1 % diagnostizierten ein Kollum Karzinom der Stadien Ib bis IV. Eine Dysplasie fand sich in 4 Fällen (3.3 %), eine unverdächtige Histologie war noch immer in 3 Fällen (2.5 %) gefunden worden. Auf alle Abstriche bezogen (Spalte 1) wurde zusätzlich noch 27mal (18.1 %) ein Corpus- bzw. Vulvakarzinom verifiziert.

Pap V

=====

Der Befund Pap V wurde 165mal oder zu 9.9 % aller suspekten und positiven Abstriche festgestellt. Von den 7 Fällen, die ungeklärt blieben, sind 2 Patientinnen ins Ausland gezogen, 3 wollten sich keiner Therapie unterziehen, und 2 Patientinnen sind aufgrund einer anderen Ursache gestorben. Die Histologie der abgeklärten 158 Frauen ist in Tabelle XV aufgezeigt:

Histologie	Fälle	Prozentanteile*	
leichte bis <u>mittlere</u> Dysplasie	2	1.3	1.8
Carcinoma in situ (mit Grenzfällen)	12	7.6	10.8
Mikrokarzinom	2	1.3	1.8
frühe Stromainvasion (Ia)	3	1.8	2.7
Kollum Karzinom	88	55.5	78.4
Corpus- und Vulva-Karzinom	46	29.3	----
unverdächtig	5	3.2	4.5
=====			
gesamt	158	100.0	100.0

(* Die Spalte 2 der Prozentanteile bezieht sich auf die nur am Collum uteri gestellten histologischen Diagnosen (112 Fälle))

Tab XV: Histologischer Befund der verbleibenden 158 Fälle mit der zytologischen Voraussage: Karzinom

Der Befund Pap V hatte bei 93 (82.9 %) der 112 Patientinnen im Bereich des Collum uteri auf einen entsprechenden invasiven Prozeß hingewiesen. In 14 Fällen (12.6 %) mußte ein "Irrtum nach unten" hingenommen werden, wobei 12mal ein Carcinoma in situ und 2mal eine mittlere Dysplasie histologisch nachgewiesen wurden. Ein falsch positiver Befund wurde in 5 Fällen (4.5 %) gestellt. Und schließlich, auf alle Abstriche der Gruppe Pap V bezogen (158, Spalte 1), wurde 46mal (29.3 %) ein Corpus- bzw. Vulvakarzinom nachgewiesen.

In der folgenden Tabelle XVI ist noch einmal zusammenfassend die Treffsicherheit der einzelnen Pap-Gruppen von Pap III D bis Pap V dargestellt. Die höchste Trefferquote hat der Pap IV-Befund mit 94.2 %, gefolgt von Pap IVa Grenzfall mit 83.2 % und Pap V mit 82.9 %. Degravierend falsche Befunde trafen beim Pap III D in 7 Fällen (9.1 %) zu, wobei einmal ein Kollum Karzinom diagnostiziert wurde. In der Gruppe Pap IVa Grenzfall betrug die Quote der degravierenden Falschbefunde 6.5 % (ebenfalls 7 Fälle), davon 6 Mikrokarzinome und einmal ein Kollum-Karzinom. Die Falschquote bei Pap IVa schließlich betrug 9.7 %, 6mal ein Mikrokarzinom und 2mal ein Kollum-Karzinom.

zytol. Befund	neg. Histol.	licht. bis mittl.Dyssp.	Grenzf. z. CIS	CIS	Mikro ca.	fr. str.inv	Coll. ca. richtige Ib - IV Voraussage
III D	37 48.0 %	23 29.9 %	10 13.0 %	6 7.8 %			1 1.3 % 42.9 %
IVa(Gr)	11 10.3 %	26 24.3 %	24 22.4 %	39 36.9 %	1 0.9 %	5 4.7 %	1 0.9 % 83.2 %
IVa	2 2.4 %	11 13.4 %	12 14.7 %	49 59.8 %	1 1.2 %	5 6.1 %	2 2.4 % 74.5 %
IV	3 2.5 %	4 3.3 %	5 4.1 %	72 59.0 %	4 3.3 %	7 5.7 %	27 22.1 % 94.2 %
V	5 4.5 %	2 1.8 %	2 1.8 %	10 9.0 %	2 1.8 %	3 2.7 %	88 78.4 % 82.9 %

Tab XVI: Zusammenfassung der prospektiv errechneten Treffsicherheit
(Fallzahl und Prozentanteil) der einzelnen Pap-Gruppen

Positiver Abstrich in der Schwangerschaft

In den vorausgegangenen Tabellen IV bis XVI wurde die Treffsicherheit der zytologischen Voraussage dargestellt, jedoch mit Ausnahme der positiven zytologischen Befunde, die bei Frauen in der Schwangerschaft erhoben wurden. Eine positive Zytologie wurde bei 105 schwangeren Frauen erhoben, das sind 6 % der insgesamt 1 769 erfaßten Patientinnen.

Im folgenden sind die zytologischen Ergebnisse den histologischen gegenübergestellt, sowie genauer auf Zeitangabe der histologischen Abklärung eingegangen, und Ursachen beziehungsweise Gründe für die Positivität, soweit nachforschbar, im einzelnen aufgeführt.

An der 1. Universitäts-Frauenklinik in München wurden in den Jahren 1973 bis 1979 bei insgesamt 105 als schwanger diagnostizierten Frauen unklare bzw. positive Abstriche festgestellt. Die positiven Befunde erstrecken sich auf alle Pap-Gruppen, mit der höchsten Anzahl von 49mal in der Gruppe des Pap III, gefolgt von dem Pap III D-Befund (38mal), 10mal Pap IVa(Gr), 7mal Pap IVa, und einmal ein Pap IV. Die zytologische Einteilung, sowie die histologische Abklärung bzw. Folgeergebnisse sind in Tabelle XVII dargestellt:

Pap	histol. abgeklärt negativ geworden				ungeklärt	Abort und Interrup.	Summe
	während Schwangerschaft	nach Schwangerschaft	während Schwangerschaft	nach Schwangerschaft			
III	2		8	8	14	17	49
III D		2	5	9	17	5	38
IVa(Gr)		1	1		4	4	10
IVa	2	2		1	2		7
IV		1					1
Summe	4	6	14	18	37	26	105

Tab XVII: Verteilung, Anzahl und Abklärung der höchsten Befunde bei 105 schwangeren Patientinnen

Von den 105 Fällen wurden noch während oder kurz nach der Entbindung 32 Patientinnen zytologisch negativ, meist Pap III und Pap III D Befunde, jedoch auch einmal ein Pap IVa, sowie ein "Grenzfall". Bei 26 Patientinnen wurde ein positiver Befund im Zusammenhang mit einer "missed abortion" bzw. einem "Abortus incompletus" festgestellt; und zwar 17mal ein Pap III und je 4mal ein Pap III D und Pap IVa(Gr). Ein fünfter Befund Pap III D wurde im Zusammenhang mit einer Interruptio auf Grund medizinischer Indikation festgestellt.

Die Befunde von 10 Patientinnen wurden auf folgende Weise histologisch abgeklärt:

- 4 Fälle: diagnostische Gewebeentnahme noch während der Schwangerschaft
- 6 Fälle: je nach Zeitpunkt des ersten Befundes weitere zytologische Kontrollen während der Schwangerschaft, die diagnostische Gewebeentnahme bzw. Uterusexstirpation erfolgt dann nach der Entbindung

Die 4 Fälle mit einer histologischen Abklärung noch während der Schwangerschaft sind im einzelnen im folgenden (Gruppe 1) genauer dargestellt:

Gruppe 1: histologische Abklärung während der Schwangerschaft (Tabelle XVIII)

2mal Pap III:

- 1.) Pat. R. L-R., 31 Jahre: nach einmaligem Pap III, Polyp-Entfernung in graviditate mit der anschließenden Histologie: nekrotisierender Decidua Polyp
- 2.) Pat. L. Ch., 36 Jahre: Befund Pap III in der 8. SSW, die sofortige Pobeexcision eines Zervicalpolypen ergab die Histologie: 'Pseudo-decidua bzw. Decidua'; Entbindung erfolgte termingerecht

2mal Pap IV a:

- 1.) Pat. R. H., 31 Jahre: nach einem Pap IVa Befund in der 10. SSW wurde eine Sectio parva (10.SSW) mit anschließender Uterusexstirpation durchgeführt, Histologie: Carcinoma in situ der Zervix, im Gesunden entfernt
- 2.) Pat. B. B., 22 Jahre: nach einmal Pap IVa wurde eine Konisation durchgeführt, die folgende Histologie ergab: Grenzfall zum Carcinoma in situ, im Gesunden entfernt

Darüber hinaus ergab sich in 6 Fällen ein positiver Abstrich während der Schwangerschaft, der jedoch erst nach erfolgter Entbindung abgeklärt wurde. In Tabelle XIX sind die zytologischen Ergebnisse den histologischen gegenübergestellt, sowie die Methodik der Gewebeentnahme aufgeführt, soweit den Krankengeschichten entnehmbar war.

Pap-Abstriche*	Methode der Gewebeentnahme	Histologie
III D 28. SSW	Konisation	Carcinoma in situ, im Gesunden entfernt
III D 27. SSW	Konis. & fr. Abr.	schwere chronische Cervicitis
IVa(Gr) 36. SSW	Portioabschabung & Hysterektomie	Carcinoma in situ, im Gesunden entfernt
IVa(Gr)-IVa 14. SSW	Konisation	Carcinoma in situ, fragl. im Gesunden entf.
IVa 29. SSW	Portioabschabung & Uterusexstirpation	Carcinoma in situ
IV 31. SSW	Konis. & Abr.	Carcinoma in situ, im Gesunden entfernt

Tab XIX: Histologische Abklärung nach erfolgter Entbindung bei 6 Frauen mit mindestens einem positiven Abstrich während der Schwangerschaft

* erstmals festgestellter positiver Pap-Abstrich mit der entsprechenden Schwangerschaftswoche

Altersverteilung

Altersverteilung bei 105 schwangeren Frauen

=====

In den folgenden Tabellen schließlich sind alle 1 769 Patientinnen in ihren zytologischen Pap-Gruppen entsprechend ihres Alters eingeteilt, und zwar wiederum unterteilt in 105 schwangere und 1 664 nichtschwangere Frauen. Dabei sind die einzelnen Gruppen in jeweils einem 5-Jahressprung zusammengefaßt, mit den Ausnahmen von je einer gemeinsamen Gruppe der unter 25jährigen und der über 65jährigen Patientinnen.

In der folgenden Tabelle XX sind alle schwangeren Patientinnen in den verschiedenen Altersgruppen bis zum Alter von 45 Jahren zusammengefaßt:

Pap	- 25	26 - 30	31 - 35	36 - 40	41 - 45	Summe	Prozent
III	7	19	11	10	2	49	46.6
III D	16	14	3	4	1	38	36.2
IVa(Gr)	3	3	1	2	1	10	9.5
IVa	1	1	2	2	1	7	6.7
IV			1			1	1.0
Summe	27	37	18	18	5	105	100.0

Tab XX: Altersverteilung von 105 schwangeren Frauen mit positivem Pap-Smear

Zu 61 % wurden dysplastische Veränderungen bei Frauen von unter 30 Jahren alt aufgedeckt, wobei nur zweimal als höchste Zytologie ein Pap IVa diagnostiziert wurde.

Am häufigsten wurde der Pap III-Befund in der Schwangerschaft gestellt, nämlich 49mal, entsprechend 46.6 %; gefolgt von Pap III D, 38mal oder zu 36.2 %. Bei den unter 30jährigen Frauen

führte der Pap III D-Befund mit 30mal (46.9 % der unter 30jährigen), vor dem Pap III-Befund mit 26mal oder 40.6 % der unter 30jährigen Patientinnen.

Altersverteilung von 1 664 nicht-schwangeren Frauen
=====

Die nachfolgenden Tabellen stellen die Altersverteilung der 1 664 Patientinnen dar, die mindestens einen positiven Befund aufweisen. (Die schwangeren Frauen sind hier nicht berücksichtigt, siehe diesbezüglich die vorausgegangene Tabelle XX.)

Bei der Betrachtung der Altersverteilung der prä malignen und malignen Plattenepithelveränderungen der Poortio wird hier von der histologischen Enddiagnose ausgegangen. Der histologische Befund wird dabei in einzelnen Gruppen betrachtet, und die Altersverteilung erfolgt in 5-Jahresabschnitten. Eine graphische Darstellung der Altersverteilung in Prozent veranschaulicht die Ergebnisse in einer sich anschließenden Abbildung.

Dysplasie, leichten und mittleren Grades

=====

Tabelle XXI und Abbildung I erfassen die Altersverteilung von 86 Patientinnen mit leichter bzw. mittlerer Dysplasie (einfach atypisches Epithel) als histologischer Befund:

Alter	Anzahl	%-Anteil	Alter	Anzahl	%-Anteil
25	6	7.0	46 - 50	11	12.8
26 - 30	13	15.1	51 - 55	3	3.5
31 - 35	27	31.4	56 - 60	6	7.0
36 - 40	8	9.3	61 - 65	2	2.3
41 - 45	8	9.3	66	2	2.3

Tab XXI: Altersverteilung bei 86 Patientinnen mit leichter und mittlerer Dysplasie (einfach atypisches Epithel)

Die graphische Darstellung der Altersverteilung zeigt den histologischen Abklärungsbefund ohne den zytologischen Abstrichbefund zu berücksichtigen.

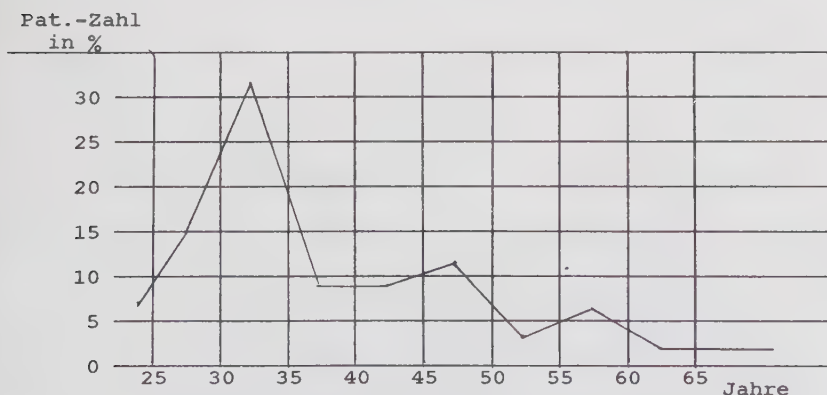


Abb. I: Graphische Darstellung der Altersverteilung in Prozent von 86 Patientinnen mit leichter bis mittlerer Dysplasie

Bei der leichten bis mittleren Dysplasie, die 86mal diagnostiziert wurde, liegt der Gipfel bei den 30- bis 35jährigen Frauen mit 31.4 %, nimmt dann fast stetig ab mit zwei kleineren Gipfeln bei den 46- bis 50jährigen und den 56- bis 60jährigen Frauen mit 12.8 % bzw. 7.0 % entsprechend. Bemerkenswert ist der Anteil von 7 % bei den unter 25jährigen, und insgesamt 22.1 % bei den unter 30jährigen Frauen.

Grenzfall zum Carcinoma in situ
=====

Der Grenzfall zum Carcinoma in situ, bzw. einfach bis gesteigert atypisches Epithel, wurde bei 55 Patientinnen histologisch diagnostiziert.

Alter	Anzahl	%-Anteil	Alter	Anzahl	%-Anteil
25	4	7.3	46 - 50	3	5.5
26 - 30	6	10.9	51 - 55	5	9.1
31 - 35	13	23.6	56 - 60	2	3.6
36 - 40	14	25.5	61 - 65	-	---
41 - 45	6	10.9	66	2	3.6

Tab XXII: Altersverteilung bei 55 Patientinnen mit der histologischen Diagnose: Grenzfall zum Carcinoma in situ (einfach bis gesteigertes atypisches Epithel)

Die graphische Darstellung zeigt einen breiten Gipfel bei den 30- bis 40jährigen Frauen mit insgesamt 49.1 %. Bei den unter 30jährigen betrug der Anteil 18.2 %, und 7.3 % der Frauen von unter 25 Jahren waren befallen.

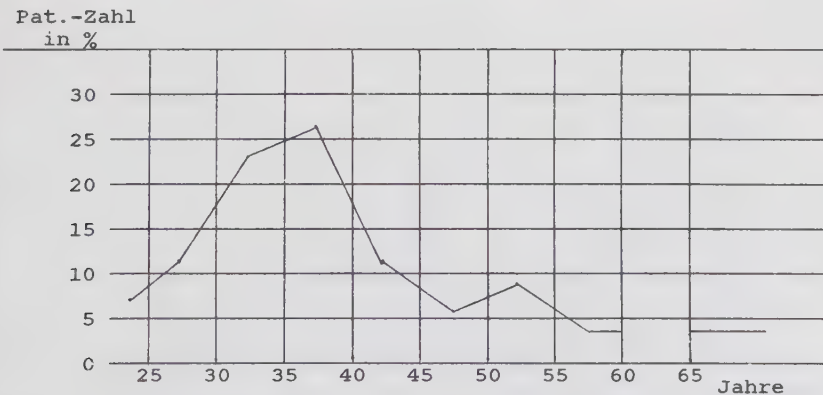


Abb. II: Graphische Darstellung der Altersverteilung in Prozent von 55 Frauen mit der histologischen Diagnose: Grenzfall zum Carcinoma in situ

Carcinoma in situ

=====

Das Carcinoma in situ, das 192mal diagnostiziert wurde, hat im Gegensatz zu den bisherigen Ergebnissen eine allgemein breitere Kurve mit weniger ausgeprägten Gipfeln und einem beinahe gleichmäßigen Befall aller Altersgruppen. Allerdings sind auch hier die 30- bis 40jährigen Frauen mit insgesamt 32.3 % am stärksten betroffen. Der Anteil der unter 30jährigen lag bei 14.6 %, davon 3.2 % bei den unter 25jährigen Frauen.

Alter	Anzahl	%-Anteil	Alter	Anzahl	%-Anteil
25	6	3.1	46 - 50	23	11.9
26 - 30	22	11.5	51 - 55	14	7.3
31 - 35	30	15.6	56 - 60	19	9.9
36 - 40	32	16.7	61 - 65	12	6.3
41 - 45	19	9.9	66	15	7.8

Tab XXIII: Altersverteilung bei 192 Patientinnen mit der histologischen Diagnose: Carcinoma in situ (gesteigert atypisches Epithel, schwere Dysplasie)

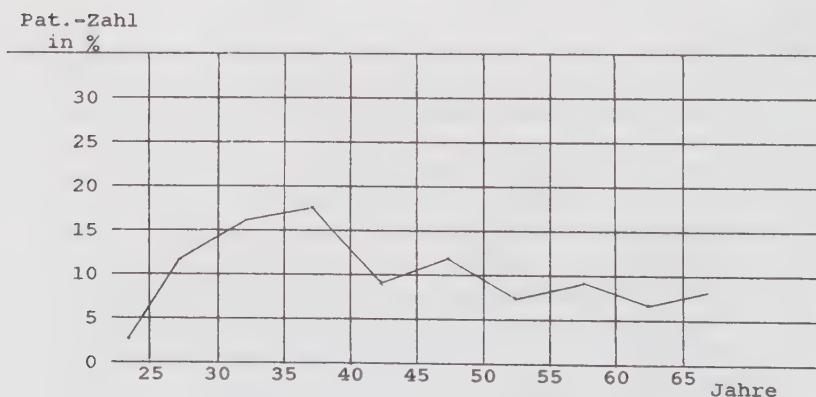


Abb. III: Graphische Darstellung der Altersverteilung in Prozent von 192 Patientinnen mit der Diagnose eines Carcinoma in situ (gesteigert atypisches Epithel, schwere Dysplasie)

Frühe Stromainvasion

=====

Die frühe Stromainvasion ist bei insgesamt 21 Patientinnen diagnostiziert worden. Der Altersgipfel liegt hier klar bei den über 65jährigen Frauen. Bemerkenswert ist, daß die Diagnose eines Carcinoma in situ mit früher Stromainvasion bei je einer 29jährigen und einer 33jährigen Frau gefunden wurde. Die jüngere Frau war konisiert worden, nachfolgende Pap-Abstriche waren negativ; die ältere Patientin wurde nach einer Konisation mit fraktionierter Abrasio operiert (vaginale Uterus-exstirpation).

Alter	Anzahl	%-Anteil	Alter	Anzahl	%-Anteil
25	-	---	46 - 50	1	4.8
26 - 30	1	4.8	51 - 55	3	14.4
31 - 35	1	4.8	56 - 60	2	9.4
36 - 40	3	14.4	61 - 65	3	14.4
41 - 45	2	9.4	66	5	23.6

Tab XXIII: Altersverteilung bei 21 Patientinnen mit der histologischen Diagnose: frühe Stromainvasion

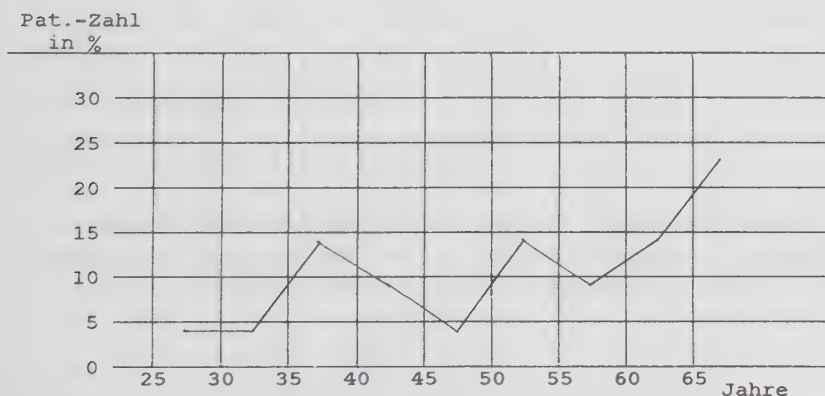


Abb. IV: Graphische Darstellung der Altersverteilung in Prozent von 21 Patientinnen mit der histologischen Diagnose: frühe Stromainvasion

Mikrokarzinom / Kollumkarzinom
=====

Die Mikro- und Kollumkarzinome sind im folgenden in einer gemeinsamen Tabelle und Abbildung getrennt dargestellt. Das Mikrokarzinom ist insgesamt in 9 Fällen diagnostiziert worden, je einmal (11.1 %) in den Altersgruppen der 36- bis 40jährigen, 41- bis 45jährigen und über 65jährigen Frauen, und je zweimal (22.2 %) in den Altersgruppen der 46- bis 50jährigen, 51- 55jährigen und 56- bis 60jährigen Patientinnen. Bei den unter 35jährigen Frauen wurde kein Mikrokarzinom gefunden. Das Kollumkarzinom zeigt einen eindeutigen Gipfel bei den über 65jährigen Frauen mit 32.5 % in einer relativ stetig steigenden Kurve. Einmal wurde ein Kollumkarzinom bei einer 19jährigen Patientin aufgedeckt.

Alter	Mikro-ca.		Coll-ca.		Alter	Mikro-ca.		Coll-ca.	
	Anzahl	%-Ant.	Anzahl	%-Ant.		Anzahl	%-Ant.	Anzahl	%-Ant.
25	-	----	1	0.6	46 - 50	2	22.2	16	10.6
26 - 30	-	----	6	4.0	51 - 55	2	22.2	12	7.9
31 - 35	-	----	8	5.3	56 - 60	2	22.2	20	13.2
36 - 40	1	11.1	11	7.3	61 - 65	-	----	21	13.9
41 - 45	1	11.1	7	4.7	66	1	11.1	49	32.5

Tab XXV: Altersverteilung bei 9 Patientinnen mit der Diagnose: Mikrokarzinom
151 Patientinnen mit der Diagnose: Kollumkarzinom

Die graphische Darstellung der Altersverteilung bei dem Mikrokarzinom und dem Kollumkarzinom ist des besseren Vergleichs wegen in einer gemeinsamen Abbildung veranschaulicht worden:

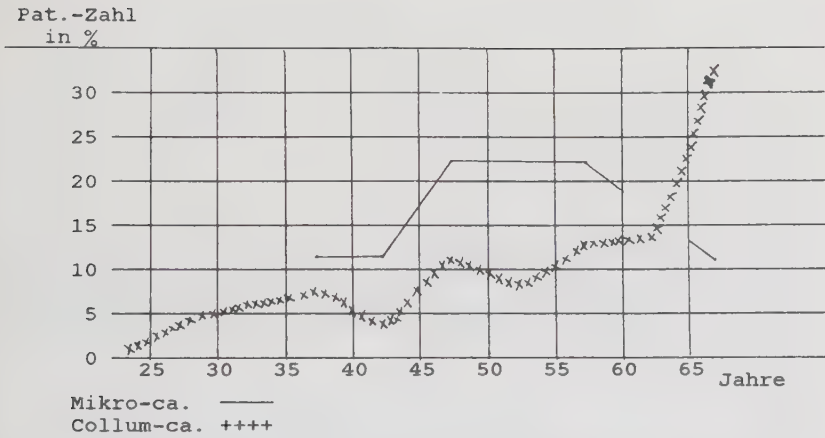


Abb. V: Graphische Darstellung der Altersverteilung in Prozent von
9 Patientinnen mit der histologischen Diagnose: Mikrokarzinom, und
151 Patientinnen mit der histologischen Diagnose: Kollumkarzinom

Sicherung der histologischen Diagnose

Die Art und Häufigkeit der angewandten Methodik der diagnostischen Gewebeentnahme zur Abklärung der prämaligen und malignen Portioveränderungen wird im folgenden näher untersucht.

Betrachtet man die Methodik der diagnostischen Gewebeentnahme, die zur histologischen Abklärung angewandt wurde, so ergeben sich folgende Ergebnisse, die in Tabelle XXVI zusammenfassend dargestellt sind:

Methode der Gewebeentn.	Dysplasie n = 86	Grenzf. z. CIS n = 55	CIS n = 192	Carcinoma		Summe
				frühinv. n = 30	Ib-IV n = 151	
Konisation	57 66.3 %	34 61.9 %	100 52.1 %	15 50.0 %	12 7.9 %	218
Uterusexst. oh. vorherg. Gewebeentn.*	8 9.3 %	13 23.6 %	20 10.4 %	5 16.6 %	3 2.0 %	49
Stumpf- exstirpat.			2 1.0 %	1 3.4 %	2 1.3 %	5
Portioabsch.& Abr./& Utextst.	8 9.3 %	6 10.9 %	51 26.6 %	5 16.6 %	17 11.3 %	87
Probeexcision & Abrasio			5 2.6 %		22 14.6 %	27
Probeexcision	3 3.5 %	1 1.8 %	1 0.5 %	2 6.7 %	61 40.4 %	68
Abrasio	10 11.6 %	1 1.8 %	13 6.8 %	2 6.7 %	34 22.5 %	60
Summe	86 100.0 %	55 100.0 %	192 100.0 %	30 100.0 %	151 100.0 %	514

Tab XXVI: Methodik der Gewebeentnahme bei histologischer Abklärung von 514 prämaligen und malignen Portioveränderungen (mit Ausnahme der schwangeren Frauen)

* die Uterusexstirpation wurde ohne vorherige Gewebeentnahme an der 1.UFK durchgeführt, für die auswärtigen Biopsieergebnisse siehe Tabelle XXVII

Konisation war eindeutig die am häufigsten angewandte Methode der Gewebeentnahme. Bei den Dysplasien wurde sie 57mal oder zu 66.3 % angewandt, also zwei Drittel aller Dysplasien wurden durch Konisation histologisch verifiziert. Der Grenzfall zum Carcinoma in situ wurde auf diese Weise 34mal (61.9 %) diagnostiziert, und das Carcinoma in situ, das insgesamt 192mal festgestellt wurde, ist 100mal (52.1 %) durch die Konisation sichergestellt worden. Das frühinvasive Karzinom ist mit der Konisation 15mal identifiziert worden, und das fortgeschrittene Karzinom wurde 12mal auf diese Weise aufgedeckt. Bei den insgesamt 514 prämaligen und malignen Portioveränderungen wurde die Konisation also in 218 Fällen oder zu 42.4 % zur histologischen Gewebeentnahme angewandt.

Die zweithäufigst angewandte Methodik der Diagnosestellung war die an der 1.UFK praktizierte Portioabschabung mit Abrasio gefolgt von einer Uterusexstirpation. Diese Behandlungsweise führte 8mal bei den Dysplasien (9.3 % aller Dysplasien), 6mal beim 'Grenzfall' (10.9 % der Grenzfälle), und 51mal (26.6 %) beim Carcinoma in situ zur Diagnose. 5 frühinvasive (16.7 % der frühinvasiven Karzinome), und 17 Kollumkarzinome der Stadien Ib bis IV (11.3 %) waren ebenfalls auf diese Weise behandelt worden. Von den insgesamt 87 Portioabschabungen, das entspricht 17.0 % aller 514 prämaligen und malignen Portioveränderungen, war die meistgestellte Diagnose die des Carcinoma in situ in 51 Fällen oder zu 58.6 %. Für eine ausführlichere Analyse der Portioabschabungen siehe Tabelle XXIX.

Eine Uterusexstirpation ohne vorherige kleine Gewebeentnahme an der 1.UFK wurde insgesamt 49mal durchgeführt; die zugrunde liegenden zytologischen Befunde, Operationsindikation und Histologie sind in der folgenden Tabelle XXVII zusammenfassend dargestellt:

Zytologie	Indikation	Histologie
5 Fälle mit Pap III	2 x Sterilisationswunsch 1 x mehrf. Pap IV auswärts 2 x auswärts dch Biopsie diag.	1 x Dysplasie der Portio 1 x CIS m. fr. Stromainvas. 3 x Kollumkarzinom
7 Fälle mit Pap III D	3 x Summenindikation 2 x Wunsch der Patientin 2 x mehrf. Pap IVa/IV ausw.	3 x Dysplasie 3 x Grenzfall zum CIS 1 x Carcinoma in situ
11 Fälle mit Pap IVa(Gr)	3 x Summenindikation 6 x mehrf. Pap IVa/IV ausw. 2 x auswärts dch Biopsie diag.	1 x Dysplasie 6 x Grenzfall zum CIS 4 x Carcinoma in situ
13 Fälle mit Pap IVa	3 x Summenindikation 4 x Wunsch der Patientin 5 x mehrf. Pap IVa/IV ausw. 1 x auswärts dch Biopsie diag.	1 x Dysplasie 2 x Grenzfall zum CIS 8 x Carcinoma in situ 2 x CIS m. fr. Stromainvas.
13 Fälle mit Pap IV	2 x Summenindikation 2 x Wunsch der Patientin 7 x mehrf. Pap IVa/IV ausw. 2 x auswärts dch Biopsie diag.	2 x Dysplasie 2 x Grenzfall zum CIS 7 x Carcinoma in situ 1 x DIX m. fr. Stromainvas. 1 x Mikrokarzinom

Tab XXVII: Zytologische Befunde, Operationsindikation und histologisches Ergebnis bei Uterusexstirpation ohne vorhergehende Gewebeentnahme bei 49 Frauen

Wie aus der Tabelle XXVII zu ersehen ist, stimmten die histologischen Ergebnisse der Uterusexstirpationen in jedem Fall zumindest "bedingt richtig" mit der zytologischen Vorhersage überein.

Eine Probeexcision allein wurde bei den Vorstadien insgesamt 5mal durchgeführt; 3mal bei den Dysplasien (3.5 % aller Dysplasien), und je einmal beim Grenzfall (1.8 % der Grenzfälle) und beim Carcinoma in situ (0.5 % aller CIS). Eine Probeexcision

mit Abrasio wurde 5mal beim Carcinoma in situ (2.6 % der Carcinoma in situ) durchgeführt; und eine Abrasio allein 10mal bei den Dysplasien (11.6 %), einmal beim Grenzfall zum Carcinoma in situ (1.8 %), und 13mal (6.8 %) beim Carcinoma in situ.

Der Erfolg der ersten Gewebeentnahme, sowie die weitere Abklärung der "fraglich im Gesunden" und "nicht im Gesunden" diagnostizierten prämaligen und malignen Portioveränderungen, bei denen der Zytologie eine wichtige Rolle zufällt, werden in den folgenden Tabellen weitergehend genauer untersucht.

Erfolg der Gewebeentnahme

Es stellt sich nun die Frage, inwieweit die Methodik der Gewebeentnahme bei den Vorstadien bereits erfolgreich war.

Die Konisation führte bei 39 Fällen der Dysplasie bereits zur Entfernung im Gesunden, das sind 68.4 % aller durch diese Methode behandelten 57 Dysplasien; 10mal (17.5 %) war die Dysplasie histologisch nur fraglich im Gesunden entfernt worden, und 8mal oder zu 14.1 % konnte sie nicht mit der Konisation im Gesunden entfernt werden.

Der Grenzfall zum Carcinoma in situ, mit der Konisation 34mal histologisch diagnostiziert, konnte 24mal oder zu 70.6 % im Gesunden entfernt werden, 5mal (14.7 %) war die Entfernung nicht sicher, und 5mal (14.7 %) sicher nicht im Gesunden entfernt worden.

Beim Carcinoma in situ wurden die Zellatypien in 44 von insgesamt 100 diagnostizierten Fällen (44 %) sicher im Gesunden entfernt, 15mal (15 %) fraglich, und konnten 41mal (41 %) nicht mehr mit der Konisation erfaßt werden.

Die Portioabschabung und Abrasio führte mit der nachfolgenden Uterusexstirpation bei den Dysplasien 7mal zu einer Entfernung in toto, eine fraglich im Gesunden entfernte Dysplasie war bei Nachfolgekontrollen zytologisch als negativ eingestuft worden.

Alle 6 auf diese Weise behandelten Grenzfälle zum Carcinoma in situ konnten im Gesunden entfernt werden. Das Carcinoma in situ zeigte eine Erfolgsrate von 76.5 %, das entspricht 39 im Gesunden entfernte Carcinomata in situ von den insgesamt 51 diagnostizierten Fällen; 8mal, das entspricht einer Prozentrate von 15.7 %, war die Entfernung fraglich im Gesunden, und 4mal (7.8 %) nicht im Gesunden entfernt worden.

Mit der Probeexcision wurde eine Dysplasie im Gesunden entfernt, 2mal war die Entfernung fraglich im Gesunden erfolgt; ein Grenzfall war ebenfalls nicht sicher im Gesunden entfernt worden, und ein nicht im Gesunden entferntes Carcinoma in situ

durch die Probeexcision allein wurde operiert (Uterusexstirpation) mit nachfolgender noch immer fraglich im Gesunden entfernter Histologie; zytologische Nachfolgekontrollen waren dann jedoch als negativ beurteilt worden.

Für weitere Abklärungsergebnisse siehe Tabelle XXVIII:

Methode der Gewebeentn.	Dysplasie			Grenzfall zum CIS			Carcinoma in situ		
	i.Ges. entf.	fragl. i.G.e.	nicht i.G.e.	i.Ges. entf.	fragl. i.G.e.	nicht i.G.e.	i.Ges. entf.	fragl. i.G.e.	nicht i.G.e.
Konisation	39	10	8	24	5	8	44	15	41
Ut.exst. ohne vorhergehende Gewebeentn.	8			13			19		1
Stumpfexst.							2		
Portioabschab & Abr/Ut.exst.	7	1		6			39	8	4
Probeexcis. & Abr.							1	2	2
Probeexcis.	1	2			1				1
Abrasio	2	5	3		1			4	9

Tab XXVIII: Methodik der Gewebeentnahme und deren Erfolg bei den Vorstadien der Zervixatypien bei 333 Patientinnen

Weitere Abklärung der "fraglich im Gesunden" und

"nicht im Gesunden" entfernten Atypien

Die "fraglich im Gesunden" und die "nicht im Gesunden" entfernten Atypien und ihre weitere therapeutische Abklärung, soweit möglich, sind in der folgenden Tabelle XXIX noch einmal im einzelnen aufgeführt:

Histologie	fragl. im Ges. entf.				nicht im Ges. entf.			
	zytol. neg. gewor.	Ut.exstirp. mit ohne Atypien	unge- klärt		zytol. neg. gewor.	Ut.exstirp. mit ohne Atypien	unge- klärt	
lcht. & mittl. Dysplasie	3	2	5	8	2		4	5
Grenzfall zum CIS	1	1	1	4			2	3
Ca. in situ	11	5	9	4	11	13	24	10

Tab XXIX: Weitere Abklärung von "fraglich im Gesunden" und "nicht im Gesunden" entfernten Atypien bei 128 Patientinnen

Von den insgesamt 54 bei der ersten Gewerbeentnahme als "fraglich im Gesunden" diagnostiziert entfernten Aypien wurde eine Patientin mit Carcinoma in situ zur Strahlentherapie überwiesen; bei 15 Frauen konnten keine weiteren Kontrolluntersuchungen an der 1.UFK durchgeführt werden, da der Kontakt mit diesen Patientinnen verloren ging.

Bei den Dysplasien wurden 3 Patientinnen zytologisch negativ bei späteren Kontrollen; ein Grenzfall zum Carcinoma in situ und 11 Carcinomata in situ wurden bei Nachfolgeuntersuchungen ebenfalls als negativ eingestuft, eine Patientin mit einem Carcinoma in situ wurde jedoch zuerst mit Radiumtherapie behandelt.

Eine Uterusexstirpation wurde bei der Dysplasie 7mal (2 x mit, 5 x ohne Atypien), beim Grenzfall zweimal (je 1 x mit und ohne Atypien), und beim Carcinoma in situ 14mal (5 x mit, 9mal ohne Atypien) durchgeführt.

Bei den 74 als "nicht im Gesunden" diagnostiziert entfernten Atypien wurden zweimal die Dysplasien und 11 Carcinomata in situ zytologisch negativ. Das mit der Probeexcision diagnostizierte Carcinoma in situ, das nicht im Gesunden entfernt wurde, wurde mit einer nachfolgenden Uterusexstirpation behandelt. Eine Utersuexstirpation, die keine weiteren histologischen Atypien mehr aufwies, war bei der leichten bis mittleren Dysplasie 4mal, und beim Grenzfall zum Carcinoma in situ 2mal durchgeführt worden. Beim Carcinoma in situ erbrachte die Utersuexstirpation noch 13mal histologische Atypien; 18 Fälle blieben weiterhin ungeklärt, 5 einfache Dysplasien, 3 Grenzfälle zum Carcinoma in situ, und 10 Carcinoma in situ.

Portioabschabung mit fraktionierter Abrasio,
und nachfolgender Uterusexstirpation

Wie bereits früher erwähnt, wird an der 1.UFK die Portioabschabung mit Abrasio und nachfolgender Uterusexstirpation praktiziert. Die Abklärungsergebnisse bei 87 Patientinnen, die sich dieser Therapiefolge unterzogen haben, werden hier noch einmal genauer betrachtet (Tabelle XXX):

Pap	Dysplasie			Grenz f. z. CIS			CIS			fr. Str. inv.	Mikr. ca.	Plat. epith. ca.	Corp. ca.	Summe
	im Ges. entf.	fragl.	nicht	im Ges. entf.	fragl.	nicht	im Ges. entf.	fragl.	nicht					
III	3			1			2	2					1	9
III D	1						1							2
IVa(Gr)	1			3			6			1		2		13
IVa	1	1		1			9	1	2	1		2		18
IV				1			20	4	1	1	1	9		37
V							1	1	1	1		4		8
Summe	6	1		6			39	8	4	4	1	17	1	87

Tab XXX: Ergebnisse der Portioabschabung mit Abrasio und nachfolgender Operation bei 87 Patientinnen mit präinvasiven und malignen Portioveränderungen

Die Portioabschabung mit fraktionierter Abrasio und anschließender Uterusexstirpation führte bei den Dysplasien 6mal zur Entfernung im Gesunden; die eine im fraglichen entfernte Dysplasie war bei nachfolgenden zytologischen Kontrollen als negativ eingestuft worden.

Die 6 Grenzfälle zum Carcinoma in situ - alle im Gesunden entfernt - waren zuvor zytologisch 3mal als Pap IVa(Gr), und je einmal als ein Pap III, Pap IVa, und Pap IV eingestuft worden.

51mal war histologisch ein Carcinoma in situ diagnostiziert worden. Bei den histologisch im Gesunden entfernten Veränderungen (39) war die zytologische Einteilung auf alle Pap-Gruppen verteilt mit der höchsten Zahl von 20 (51.3 % von den 39 im Gesunden entfernten CIS) in Gruppe Pap IV, gefolgt von 9 zytologischen Einteilungen in den Gruppen Pap IVa (23.1 %), und 6mal Pap IVa(Gr) (15.4 %). Je ein Carcinoma in situ (2.55 %) war zytologisch als Pap III D bzw. Pap V eingestuft worden, und zweimal (5.1 %) waren die Zellatypien als ein Pap III diagnostiziert worden. 8mal konnten die festgestellten Carcinomata in situ histologisch nur fraglich im Gesunden entfernt werden; diese Fälle waren zytologisch 4mal als ein Pap IV, je einmal als ein Pap IVa und Pap V, sowie zweimal als ein Pap III eingestuft worden. Die 4 nicht im Gesunden entfernten Atypien waren zytologisch zweimal als Pap IVa und je einmal als Pap IV und Pap V diagnostiziert worden.

Das Corpus Karzinom, zytologisch in die Gruppe des Pap III eingeteilt, war ein Adenokarzinom des corpus uteri; und eine Patientin (K.Sch., 56 Jahre) mit einem Pap IV wurde mit einer Radiumeinlage behandelt.

Bei der 'Portioabschabung' wollen wir nun noch genauer auf die Histologie bei der Portioabschabung im Vergleich zur Histologie des nachfolgenden Operationspräparates eingehen. Die nachfolgenden Aufstellungen 1 bis 6 sind dabei zunächst entsprechend dem zytologischen Papanicalaou-Befund unterteilt (siehe hierzu Tabelle XXX zum Vergleich):

Pap III	Hist. d. Portioabsch.	Hist. d. Op-präp./Str.th.
	3 x lcht. b. mittl. Dyspl.	3 x Dyspl., i. Ges. entf.
	1 x mind. Grenzf. z. CIS	1 x Grenzf. z. CIS, i. Ges. entf.
	4 x mind. CIS	2 x CIS, i. Ges. entf. 2 x CIS, fragl. i. Ges. entf. 1 x neg. gew. (Pap II) 1 x Pnwe*
	1 x mind. Dyspl. b. CIS	1 x Cospuskarzinom

Aufstellung 1: Vergleichende Histologie bei der Portioabschabung und dem nachfolgenden Op-Präparat bei den von der Zytologie als Pap III eingestuften Patientinnen.

* Pnwe = Patientin nicht wieder erschienen (zu Kontrolluntersuchungen)

Pap III D	Hist. d. Portioabsch.	Hist. d. Op-präp./Str.th.
	1 x mind. Dyspl. mittl. Grad.	1 x Dyspl. mittl. Grad., i. Ges. entf.
	1 x mind. CIS	1 x CIS, i. Ges. entf.

Aufstellung 2: Vergleichende Histologie bei der Portioabschabung und dem nachfolgenden Op-Präparat bei den von der Zytologie als Pap III D eingestuften Patientinnen.

Pap IVa(Gr)	Hist. d. Portioabsch.	Hist. d. Op-präp./Str.th.
	1 x mind. Dysplasie	1 x Dyspl., i. Ges. entf.
	1 x Dyspl.b.Grenzf.z. CIS 2 x mind. Grenzf. z. CIS	3 x Grenzf.z.CIS, i. Ges. entf.
	5 x mind. CIS	5 x CIS, i. Ges. entf.
	2 x mind. CIS m.fr.Str.inv.	1 x CIS, i. Ges. entf. 1 x CIS m. früh. Stromainvasion
	2 x Plattenepithel-ca	1 x Op: Plattenepithel-ca. 1 x zu Strahlen-th.

Aufstellung 3: Vergleichende Histologie bei der Portioabschabung und dem nachfolgenden Op-Präparat bei den von der Zytologie als Pap IVa(Gr) eingestuftten Patientinnen.

Pap IVa	Hist. d. Portioabsch.	Hist. d. Op-präp./Str.th.
	2 x mind. Dysplasie	2 x Dysplasie mittl. Grades 1 x i. Ges. entf. 1 x fragl. -- neg. gew.
	1 x mind. Grenzf. z. CIS	1 x Grenzf. z. CIS, i. Ges. entf.
	1 x mind.mittl.Dyspl.b.CIS	1 x CIS, i. Ges. entf.
	11 x mind. CIS	11 x CIS, 8 x i. Ges. entf. 1 x fragl. -- neg. gew. 2 x nicht -- neg. gew.
	1 x mind. CIS m.fr.Str.inv.	1 x CIS m. früh. Stromainvasion
	2 x Plattenepithel-ca	2 x Op: Plattenepithel-ca.

Aufstellung 4: Vergleichende Histologie bei der Portioabschabung und dem nachfolgenden Op-Präparat bei den von der Zytologie als Pap IVa eingestuftten Patientinnen.

Pap IV	Hist. d. Portioabsch.	Hist. d. Op-präp./Str.th.
	27 x mind. CIS	1 x Grenz. z. CIS, i.Ges.entf. 22 x CIS; 17 x i. Ges. entf. 4 x fragl. -- 2 x neg.gew. 1 x Str.th. 1 x Pnwe* 1 x nicht -- neg. gew. 1 x CIS m. früh. Stromainvasion 3 x Op: Plattenepithel-ca.
	3 x mind. CIS m.fr.Str.inv.	3 x CIS, i. Ges. entf.
	1 x mind. Micro-ca.	1 x Mikro-ca. zu Strahlentherapie
	6 x Plattenepithel-ca.	2 x Op: Plattenepithel-ca. 4 x Plattenepithel-ca. zu Str.th.

Aufstellung 5: Vergleichende Histologie bei der Portioabschabung und dem nachfolgenden Op-Präparat bei den von der Zytologie als Pap IV eingestuften Patientinnen.

* Pnwe = Patientin nicht wieder erschienen (zu Kontrolluntersuchungen)

Pap V	Hist. d. Portioabsch.	Hist. d. Op-präp./Str.th.
	1 x mind. Dysplasie	1 x mittelgrad. Dyspl. b. CIS, fragl.i.Ges.entf. -- neg.gew.
	3 x mind. CIS	2 x CIS; 1 x i. Ges. entf. 1 x nicht -- Str.th. 1 x CIS m. früh. Stromainvasion
	4 x Plattenepithel-ca.	2 x Op: Plattenepithel-ca. 2 x Plattenepithel-ca. zu Str.th.

Aufstellung 6: Vergleichende Histologie bei der Portioabschabung und dem nachfolgenden Op-Präparat bei den von der Zytologie als Pap V eingestuften Patientinnen.

Die anschließende Aufstellung 7 stellt noch einmal zusammenfassend die Ergebnisse der Aufstellungslisten 1 bis 6 dar, ohne jedoch die Zytologie zu berücksichtigen; nur die histologischen Ergebnisse sind hier gegenübergestellt:

Hist. d. Portioabsch.	Hist. d. Op-pröp./Str.th.
8 x mind. Dysplasie	7 x Dysplasie 1 x Dysplasie bis <u>CIS</u>
1 x Dyspl. b. Grenzfall z. CIS	1 x Grenzfall zum CIS
2 x Dysplasie bis CIS	1 x CIS 1 x Corpuskarzinom
4 x Grenzfall zum CIS	4 x Grenzfall zum CIS
51 x mind. CIS	1 x Grenzfall zum CIS 45 x CIS 2 x CIS m. früh. Stromainvasion 3 x Plattenepithel-ca.
6 x mind. CIS m. fr. Str.inv. (3 x möglich)	4 x CIS 2 x CIS m. früh. Stromainvasion
1 x mind. Micro-ca.	1 x Micro-ca. zur Strahlentherapie
14 x Plattenepithel-ca.	7 x Op: Plattenepithel-ca. 7 x zur Strahlentherapie überwiesen

Aufstellung 7: Zusammenfassende Gegenüberstellung der Histologie bei der Portioabschabung und dem nachfolgenden Operationspräparat bei allen 87 mit dieser Methode diagnostizierten und behandelten Patientinnen.

Aus Aufstellung 7 ergibt sich, daß die Histologie der Portioabschabung bei den 8 Dysplasien 7mal bei der Operation bestätigt wurde, und einmal ein Irrtum nach oben mit einem Carcinoma in situ hingenommen werden mußte.

Die Histologie der Portioabschabung zeigte 5mal einen Grenzfall zum Carcinoma in situ richtig an, eine 'Dysplasie bis CIS' war tatsächlich ein Carcinoma in situ und einmal ein Corpuskarzinom.

51mal wurde bei der Histologie der Portioabschabung die Diagnose 'mindestens ein Carcinoma in situ' gestellt, die nachfolgende Operation erbrachte neben einem Grenzfall zum CIS 47mal die gleiche histologische Diagnose, allerdings zweimal mit früher Stromainvasion; 3mal wurde sogar ein Plattenepithelkarzinom gefunden. Diese 5 Fälle eines 'Irrtums nach oben' (2 x frühe Stromainvasion, 3mal Plattenepithelkarzinom) ergaben eine Fehlerquote von 9.8 % (5 von 51).

6mal bezeichnete die Histologie die Portioabschabung als ein 'mindestens Carcinoma in situ mit früher Stromainvasion', drei dieser Diagnosen fügten jedoch ein 'möglich' hinzu. Die Operationspräparate bestätigten 2mal die 'frühe Stromainvasion', 4mal wurde ein einfaches Carcinoma in situ gefunden.

Das durch die Portioabschabung diagnostizierte Mikrokarzinom sowie 7 Plattenepithelkarzinome wurden anstelle einer Operation der Strahlentherapie zugeführt; 7 weitere Plattenepithelkarzinome, durch die Histologie der Portioabschabung diagnostiziert, wurden bei der nachfolgenden Operation ebenfalls als Plattenepithelkarzinome histologisch eingestuft.

Insgesamt gesehen war die Portioabschabung mit ihrer histologischen Diagnose weitgehend zutreffend. Läßt man das Corpuskarzinom weg, so ergibt sich eine Fehlerquote von 8.1 %, oder 7mal bei 86 Fällen (1 Dyspl., 5 CIS, 1 CIS mit früher Stromainvasion), 1mal ein 'Irrtum nach unten' und 6mal ein 'Irrtum nach oben'.

Altersverteilung bei der Portioabschabung

=====

Auch bei der Portioabschabung mit fraktionierter Abrasio wollen wir noch auf die Altersverteilung der 87 Patientinnen einen Blick werfen. Dabei fällt auf, daß 6 Frauen unter 35 Jahre alt waren - alle hatten Carcinoma in situ - während alle übrigen Patientinnen, die auf diese Weise behandelt wurden, älter als 35 Jahre waren. Am häufigsten wurde die Portioabschabung in der Altersgruppe der 46- bis 50jährigen durchgeführt (insgesamt 22mal), gefolgt von der Gruppe der 36- bis 40jährigen Frauen mit 15mal.

Histologie	25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66	Summe & %-Ant
leicht & mittl Dysplasie				1	1	4		1			7 8.0 %
Grenzfall zum CIS				2	2	1	1				6 6.9 %
Carcinoma in situ		3	3	8	5	11	6	7	5	3	51 58.6 %
frühe Str. inv.				1	2		1				4 4.6 %
Mikro- Karzinom						1					1 1.2 %
Plat.epith. karzinom				3		5	1	3	4	1	17 19.5 %
Corp.-ca. (Adeno-ca.)										1	1 1.2 %
											87 100 %

Tab XXXI: Altersverteilung von 87 Patientinnen, die mit Portioabschabung und fraktionierter Abrasio behandelt wurden

Der "falsch-negative" Befund

Im Untersuchungszeitraum von Anfang 1973 bis Ende 1979 wurde insgesamt bei 46 Patientinnen ein zwischenzeitlich negativer Smear-Befund erhoben, d. h., daß nach mindestens einem positiven Abstrich ein oder mehrere negative Abstrichbefunde erhoben wurden, gefolgt von entweder einem erneut positiven Papanicolaou Befund oder von der positiven Histologie.

Bei den erfaßten 1 769 Frauen entsprechen diese 46 zwischenzeitlich als negativ diagnostizierten Patientinnen einer Quote von 2.6 %. Betrachtet man nun die durchschnittliche Zahl von Abstrichen pro Patientin, so findet man dieses Verhältnis erheblich erhöht. Die Gesamtzahl der positiven Abstriche von 3 007 bei 1 769 Patientinnen ergibt eine durchschnittliche Abstrichquote von 1.7; bei den 46 Patientinnen mit "falsch-negativem" Befund jedoch, ist diese Zahl um etwa das 3,5fache höher. Insgesamt wurden bei diesen 46 Frauen 281 Abstriche vorgenommen, was einem Mittel von 6.1 Abstrichen pro Patientin entspricht. Dabei waren 96 Abstriche negativ (34.2 %, Durchschnitt: 2.1), und 185mal wurde ein positiver Befund erhoben (65.8 %), durchschnittlich also wurden 4 positive Abstriche bei dieser Gruppe von Patientinnen angefertigt.

Von den beiden schwangeren Frauen mit zwischenzeitlich negativem Befund wurde jene Patientin mit einem Pap III D als höchster Befund schließlich endgültig negativ.

Die zweite Patientin, E. M., 20 Jahre alt, sei hier näher dargestellt:

Erster Befund Pap IVa(Gr) in der 10. SSW, dann folgen zweimal Pap III D Befunde in der 13. und 14. SSW, in der 16. SSW schließlich ein negativer Pap II, gefolgt von Pap III in der 20. SSW und einem Pap III D in der 34. SSW. Nach erfolgter Entbindung in der 40. Woche wurde noch einmal knapp zwei Monate später ein Pap III festgestellt, danach ist die Patientin verzogen und nicht mehr wieder erschienen.

Läßt man von den insgesamt 46 als "falsch-negativ" eingeteilten Patientinnen die 5 ungeklärten Fälle, sowie die noch in Behandlung befindlichen 3 Patientinnen weg, ebenso wie die negativ gewordenen 18 Patientinnen und die oben erwähnten 2 schwangeren Frauen, so ergibt sich die folgende Tabelle XXXII mit den verbleibenden 18 Patientinnen mit mindestens einem "falsch-negativen" Befund:

Histologie	III	III D	IVa(Gr)	IVa	IV	V	Summe
leicht & mittl Dysplasie	1	3					4
Grenzfall zum CIS							--
Carcinoma in situ			3		1		4
frühe Str. inv.			2		1		3
Vulvakarzinom	1				1		2
andere Genital-ca.	1				1		2
unverdächtig		2		1			3
Summe	3	5	5	1	4	-	18

Tab XXXII: 18 Patientinnen mit mindestens einem "falsch-negativen" Befund

In der Tabelle XXXII beruht die Pap-Einteilung wie in allen anderen Tabellen auf den jeweils am höchsten eingestuften Pap-Befund der Patientin.

Bei den beiden Vulvakarzinomen handelt es sich einmal um ein Plattenepithelkarzinom der Vulva mit dem Pap III-Befund, und zum zweiten um ein Carcinoma in situ der Vulva bei dem Pap IV. Bei dem Pap III der 'Genitalkarzinome' handelt es sich um ein Adenokarzinom des Corpus uteri.

Bezogen auf alle 1 664 untersuchten Patientinnen (die schwangeren Frauen sind hier nicht mitberücksichtigt) mit einem positiven zytologischen Abstrich im Untersuchungszeitraum, stellen die 18 Patientinnen mit mindestens einem 'falsch-negativen' Befund einen Prozentanteil von 1.08 % dar. Setzt man diese 18 Fälle jedoch in ein Verhältnis zu den im gesamten Zeitraum 1973 bis 1979 untersuchten Patientinnen von 112 612, so stellt der Befund 'falsch negativ' vor abklärender histologischer Diagnosestellung und Therapie nur einen Prozentanteil von 0.016 % dar.

Diese Zahl von 18 Patientinnen oder 1.08 % der positiven Befunde, beziehungsweise 0.016 % aller 112 612 erfolgten Abstriche im gegebenen Zeitraum, erscheint im ersten Anblick verschwindend gering im Verhältnis zu anderen, internationalen Ergebnissen (siehe Diskussion), man muß dabei jedoch in Betracht ziehen, daß in dieser Arbeit die Patientinnen über die Zytologie, und auch hier erst bei erstmalig positivem Abstrich erfaßt und dann bis zur histologischen Abklärung verfolgt wurden; diese Methodik der Erstellung falsch-negativer Befunde steht im Gegensatz zu vielen anderen Arbeiten, die von der Histologie zurück zu den zytologischen Befunden gegangen sind.

Diskussion

Die exfoliative Zytologie spielt in der Gynäkologie seit Jahren eine wichtige Rolle bei der Erkennung zervikaler Neoplasien. Daß der Großteil der Fälle von leichter Dysplasie bis hin zum Carcinoma in situ durch zerviko-vaginale Abstriche schnell und sicher diagnostiziert werden können, ist in den letzten Jahren immer mehr in Frage gestellt worden. Die Rate der "falsch-negativen" Diagnosen bei Patientinnen mit histologischer Evidenz einer intraepithelialen Neoplasie der Zervix schwankt je nach Studie enorm. In der Literatur wird die Zahl der "falsch-negativen" Abstriche, die naturgemäß schwer zu erfassen ist, zwischen 1 % und 30 % angegeben (6). Richart (21) gibt 1.1 % an, Klinsmann (12) 1.45 % in einem Zeitraum von 10 Jahren; weniger als 5 % wurden von Reagan und Scott (18) gefunden, Graham und Meigs berichten von 10 % (9), Jordan et al. fanden 12.5 % (10), Fidler, Boyer und Loeb 13 % (7). Naujoks et al. haben 1976 (16) bei getrennter Entnahme von der vorderen und hinteren Muttermundslippe sowie aus dem Zervikalkanal nur in 49 % alle 3 Abstriche (Pap III-V) als positiv bewerten können, in 23 % der Fälle war der endozervikale Abstrich negativ; bei intrazervikalem Carcinoma in situ ergab der endozervikale Abstrich in 25 % ein negatives Ergebnis. In einer weiteren Studie desselben Autors von 1979 (17), in der er die zytologischen Befunde den kolposkopischen Ergebnissen gegenüberstellte, kam er zu einem Prozentsatz von 19.5 % bei Pap III und 15.2 % bei Pap IV falsch-negativer zytologischer Voraussagen.

Friedell, Hertig und Young (8) schätzten in einer Studie von 1960 die falsch-negativ Rate auf 19 % bei vaginalen und auf 11 % bei zervikalen Abstrichen; Yule (39) lag mit 19 % annähernd gleich.

Coppelson und Reid (3) gaben 1967 eine Quote zwischen 2.4 % und 28 % an: Tilch und Miesel (36) fanden 28 %: Bayerle gibt in einer Studie von 1977 für das Zervixkarzinom 11 % und für das Carcinoma in situ 18 % falsch-negativer Ergebnisse an, diese Zahlen sind ebenfalls bei Soost et al. (32) dargestellt worden in seiner Studie von 1979, nämlich bis zu 10 % für das Zervixkarzinom, und 10 - 20 % beim Carcinoma in situ; bei den Dysplasien sieht Soost eine noch höhere Zahl als wahrscheinlich. Sedlis (30) schließlich fand 25 % falsch-negativer Befunde bis hin zu 20 - 45 % bei Coppelson und Brown (2) für das Carcinoma in situ in 1974.

Autor		% der falsch-negativen zytol. Befunde
Richart, Vaillant	(1965)	1.1 %
Klinsmann	(1980)	1.45 %
Reagan, Scott	(1951)	5.0 %
Graham, Meigs	(1949)	10.0 %
Jordan, Smith, Dike	(1981)	12.5 %
Fidler, Boyes, Loeb	(1957)	13.0 %
Bayerle	(1977)	11.0 % für das Zervixkarzinom 18.0 % für das Carcinoma in situ
Soost, Bockmühl	(1979)	10.0 % für das Zervixkarzinom 10 - 20 % für das Carcinoma in situ
Naujoks, Köpf, Leber	(1979)	19.5 % - Pap III 15.2 % - Pap IV
Friedell, Hertig, Young	(1960)	11.0 % - zervikaler Abstrich 19.0 % - vaginaler Abstrich
Yule	(1972)	19.0 %
Coppelson, Reid	(1967)	2.4 % - 28.0 %
Sedlis et al.	(1974)	25.0 %
Tilch, Miesel	(1979)	28.0 %
Coppelson	(1974)	20.0 - 45.0 % in Carcinoma in situ

Tab I: Zusammenfassung der Autoren und den von ihnen gefundenen Prozentsätzen falsch-negativer zytologischer Befunde

Was ist nun ein 'falsch-negativer' Befund?

Unserer Ansicht nach sowie der der meisten Autoren darf man wohl nur von einer falsch-negativen Zytologie sprechen:

- bei histologisch gesicherter Atypie,
- bei einem negativen Abstrich zwischen zwei oder mehreren positiven,
- falls innerhalb kurzer Zeit (etwa 6 Monate) nach Entnahme eines negativen Smears eine Atypie gefunden wird.

Darüber hinaus muß ferner unterschieden werden zwischen

- einem tatsächlich falsch-negativen Abstrich ("true false negative") als Ergebnis eines Mangels atypischer Zellen in dem erhaltenen Smear,
- dem sogenannten "falsch-negativen" Abstrich, der aufgrund "äußerer" Fehler zustande gekommen ist (z. B. Abnahme, Fixierung, Färbung, Bewertung etc.)

Bei genauerer Betrachtung der letzten beiden Punkte fällt auf, daß sie beide in einigen ursächlichen Überlegungen ineinander übergehen, da ja der Wert einer zytologischen Untersuchung bezüglich der Erkennung epithelialer Anomalien ganz entscheidend von der Qualität des Smears abhängt, den der Zytologe erhält. Ein schlecht abgenommener oder unsachgemäß fixierter Abstrich kann natürlich sehr leicht vom Zytologen "falsch" interpretiert werden.

Sedlis (30) hat 1974 eine ausführliche Studie veröffentlicht, in der er versuchte, die Erkennungsquote zu erhöhen, indem er zur gleichen Zeit zwei Abstriche anfertigte, und diese von zwei verschiedenen Labors untersuchen ließ. Während die Ergebnisse im ganzen gesehen bei beiden Gruppen sehr ähnlich waren, ergaben sich jedoch bei direktem Fallvergleich ganz erhebliche Unterschiede. In der Studie wurden die zytologischen Berichte von 17 737 Patientinnen berücksichtigt, wobei positive Diagnosen im Schweregrad einer leichten bis mittleren Dysplasie oder

schwerer Dysplasie-Carcinoma in situ insgesamt in 262 Fällen erhoben wurden. Bei der Verdachtsdiagnose schwerer Dysplasie-Carcinoma in situ wurde nur in zwei von 51 Fällen eine Übereinstimmung erzielt. Bei jenen 32 Fällen von schwerer Dysplasie-Carcinoma in situ, die aufgrund des ersten Abstriches diagnostiziert wurden, waren die Ergebnisse des zweiten Abstriches wie folgt: invasives Karzinom in einem Fall (3.1 %), Carcinoma in situ-schwere Dysplasie in zwei Fällen (6.3 %), leichte bis mittlere Dysplasie in fünf (15.6 %), Atypie in 10 (31 %), ungenügend zweimal (6.3 %), und eine negative Diagnose in 12 Fällen (37.5 %). Demgegenüber standen 21 Fälle von schwerer Dysplasie-Carcinoma in situ beim zweiten Abstrich diagnostiziert folgende Ergebnisse des ersten entgegen: schwere Dysplasie-Carcinoma in situ in zwei Fällen (9.5 %), leichte bis mittlere Dysplasie in sechs (28.6 %), Atypie in drei Fällen (14.3 %), dreimal (14.3 %) ein ungenügender Abstrich, und siebenmal (33.3 %) ein negativer.

Diagnose, 2. Abstrich	32 Fälle v. zytolog. diagnost. CIS b. 1. Abstrich					
negativ	12					
	(37.5 %)					
ungenügend	2					
	(6.3 %)					
Atypie	10					
	(31.3 %)					
leicht. b. mittl. Dysplasie	5					21 Fälle von CIS
	(15.6 %)					
CIS	2 (6.3 %)	6 (28.6 %)	3 (14.3 %)	3 (14.3 %)	7 (33.3 %)	diagnost. b.2.Abstr.
invasives Karzinom	1					
	(3.1 %)					
Diagnose, 1. Abstrich inv. ca.	CIS Dyspl. Atyp. ungen. neg.					
	leicht-mittl					

Tab II: Vergleichende zytologische Ergebnisse bei schwerer Dysplasie-CIS

Zusammenfassend waren also die von dem ersten Abstrich diagnostizierten Fälle von schwerer Dysplasie-Carcinoma in situ den Ergebnissen des zweiten respektiven Abstriches nur in 6.3 % gleichlautend, wurden jedoch in 37.5 % als negativ bewertet. Bei den von dem zweiten Abstrich diagnostizierten Fällen waren die entsprechenden Ergebnisse des ersten in 9.5 % gleichlautend und in 33.3 % negativ.

Bei den 211 Fällen von leichter bis mittlerer Dysplasie, die von dem einen oder anderen Abstrich diagnostiziert wurden, ergab sich eine Übereinstimmung beider Abstriche in 29 Fällen. Bei den 132 vom ersten Abstrich gestellten Diagnosen zeigte der zweite eine Übereinstimmung in 29 Fällen (22 %), schwere Dysplasie-Carcinoma in situ sechsmal (4.5 %), eine Atypie 24mal (18.2 %), einen ungenügenden Abstrich in vier (3 %), und einen negativen Abstrich in 69 (52 %) Fällen. Die 108 Fälle von leichter bis mittlerer Dysplasie vom zweiten Abstrich diagnostiziert, zeigten folgende Befunde auf dem ersten: Carcinoma in situ in fünf (4.6 %), leichte bis mittlere Dysplasie in 29 (26.9 %), Atypie in 14 (13 %), ungenügend in fünf (4.6 %), und negativ in 55 Fällen (51.9 %).

Diagnose, 2. Abstrich 132 Fälle von leichter bis mittlerer Dysplasie
diagnostiziert beim 1. Abstrich

negativ	69 (52.3%)					108 Fälle von licht- mitt Dysp. b.2.Abstr.
ungenügend	4 (3%)					
Atypie	24 (18.2%)					
licht-mitt. Dyspl.	5 (4.6%)	29 (22.0%) (26.9%)	14 (13.0%)	5 (4.6%)	55 (50.9%)	
schw. Dysp.-CIS	6 (4.5%)					

Diagnose, 1. Abstr. schw. Dysp -CIS licht-mittl. Dyspl. Atypie ungen. neg.

Tab III: Vergleichende zytologische Ergebnisse bei leichter bis mittlerer Dysplasie

Zusammengefaßt waren also die Diagnosen des ersten Abstriches in denen des zweiten in 22 % bestätigt worden, 52 % wurden jedoch als negativ eingestuft; die Ergebnisse des zweiten Abstriches waren denen des ersten in 26.9 % entsprechend, wurden aber in 51.9 % negativ eingestuft*

Naujoks (16) fand bei seinen zuvor erwähnten Ergebnissen (siehe Seite 54), daß bei erneuter Durchsicht der negativen Abstriche in einem Drittel der Fälle ein Untersuchungsfehler der negativen Diagnose zu Grunde lag.

* Tabelle II und III übernommen von 'Evaluation of Two Simultaneously Obtained Cervical Cytological Smears - A Comparison Study', mit freundlicher Genehmigung von Dr. A. Sedlis, Downstate Medical Center, State University New York, New York

Bayrle überprüfte in seiner Studie von 1977 (1) die Zytologie gesicherter Dysplasien, Carcinomata in situ und Zervixkarzinomen von 2 Jahren (1971 - 1973). Dabei zeigte sich, daß das Carcinoma in situ in 18 % und das Zervixkarzinom in 11 % negative zytologische Ergebnisse aufwies (siehe auch Tabelle I). Bayrle fand unter den möglichen Ursachen für die falsch negativen zytologischen Befunde den Laborfehler (Screening und Beurteilung) den einzig exakt nachweisbaren; er betrug ein Drittel der aufgetretenen Falschbefunde, die übrigen falsch negativen zytologischen Befunde führte er überwiegend auf Fehler bei der Entnahme zurück.

Shulman et al. (31) berichteten, daß zwei zur gleichen Zeit entnommene Abstriche die Entdeckungsrate abnormer Zytologie um 86 % verbessere, was bedeuten würde, daß ein einzelner Smear nur sehr beschränkt dem histologischen Stadium einer abnorm veränderten Zervix entspräche.

Davis (5) berichtet in einer Studie mit 87 Frauen von einer Diskrepanz von 30 % beziehungsweise 33 % zwischen der ersten und zweiten Zytologie, wenn von zwei verschiedenen Laboratorien bewertet. Die Ursachen dieser verschiedenartigen Ergebnisse fand Davis in 10.9 % in Abstrichfehlern, zu 5.8 % in unterschiedlicher Beurteilung beziehungsweise Einteilung, und beides in 4 %. Der doppelte Abstrich war von entscheidendem Wert in 7 % der Fälle, und hilfreich in zusätzlichen 3.5 %. Insgesamt gesehen lag die falsch-negativ Rate jedoch noch immer bei 22 %. Ob eine Vermeidung einer falsch-negativen zytologischen Diagnose in etwa 7 % der Fälle die Entnahme eines zweiten Abstriches rechtfertigt, konnte auch von Davis nicht klar bejaht werden, besonders bei der allgemeinen Vorsorgeuntersuchung und auch bezüglich der Kosteneffektivität. Neben der falschen Interpretation oder dem Übersehen atypischer Zellen durch den Zytologen (14,20) kann auch die falsche Zellentnahme (13,14,23,24,25,32), falsche Instrumente (23,26) beziehungsweise unsachgemäße Präparierung des Abstriches

(13,14,25,27,32), sowie ein falsches Verhalten der Patientin selbst zu "falsch-negativen" Diagnosen führen.

Rubio hat 1977 die Aufmerksamkeit bei der Untersuchung von falsch-negativen Smearresultaten auf die Instrumente, mit denen ein Abstrich üblicherweise abgenommen wird, gelenkt (23,26). Bei diesem Test wurden die Proben vom Zervikalkanal mit einem Wattestäbchen, und von der Übergangszone-ektzervix Bereich mit einem Holzspatel (Ayre) abgenommen; und zwar von drei Patientinnen kurz vor der nachfolgenden Konisation.

Die Smears wurden mit Spry-Cyte fixiert und nach Papanicolaou gefärbt. Die Wattestäbchen und die Holzspatel wurden in eine Lösung mit pH 7.2 getaucht und in kleine Fragmente geschnitten. Dann wurden die Holzspatel mit Kohlendioxid in einem Polaron E 3000 Apparat am kritischen Punkt getrocknet; die Wattestäbchen wurden gefriergetrocknet. Die anschließende Untersuchung ließ bei 60facher Vergrößerung eine große Anzahl squamöser Zellen (Plattenepithelzellen) erkennen, die in den Holzfasern festgingen. Bei stärkerer Vergrößerung (250 x) ließen sich eindeutig atypische Zellen auf dem Holzspatel erkennen. Bei dem Wattestäbchen fanden sich ebenso eine Vielzahl atypischer Zellen, die in den Fasern hängengeblieben waren. Es zeigte jedoch nur ein Smear einige wenige anormale Zellen. Die Histologie dieser Konusprobe enthüllte in diesem Falle ein Carcinoma in situ. Bei den anderen beiden Patientinnen zeigte die Histologie einmal schwere Dysplasie, und einmal Carcinoma in situ.

Dieses Hängenbleiben von Zellen in den Instrumenten wurde noch durch in-vitro Experimente verstärkt. Zehn Teströhrchen mit einer Mischung aus 20 % Ehrlich ascites Tumorzellen (von Mäusen) und 80 % menschlicher zervikovaginaler normaler Zellen sowie Eiweiß (agierend als zellulärer Schleim) wurde hergestellt. Von dieser Mischung wurde mit Wattestäbchen und Holzspateln Proben entnommen und konventionelle Smears angefertigt. Die Spitzen der Instrumente wurden wiederum wie oben

erwähnt fixiert und geschnitten, und zeigten unter dem Elektronenmikroskop eine große Zahl normaler wie Tumorzellen, die sich in den Fasern der Instrumente verfangen hatten beziehungsweise mit dem Schleim verbunden waren. Einer der zehn Abstriche hatte nur wenig Material und zeigte keine Tumorzellen, während zwei andere nur einige wenige Tumorzellen erkennen ließen. Diese Ergebnisse zeigen eindeutig, daß viele Zellen in den für die Zellentnahme üblicherweise benutzten Instrumente hängenbleiben und bei der Herstellung eines Smears dieses Material niemals auf die Objektträger abgeben.

Soost et al. (32) fanden ebenfalls, daß die hohe Rate der falsch-negativen Befunde zum größten Teil durch Fehler bei der Entnahme des Abstriches begründet ist, und nur zu einem geringeren Teil durch Fehler bei der Diagnostik. In einer kürzlich erschienenen Arbeit weist Soost (33) daraufhin, daß rund zwei Drittel der auf dem Watteträger befindlichen Zellen normalerweise weggeworfen werden. Mit dieser Feststellung bestätigt und bekräftigt er Rubio's zuvor beschriebene Entdeckungen.

Der Arzt, der den Abstrich vornimmt, muß deshalb mit äußerster Sorgfalt vorgehen, denn ein gut verwertbarer Abstrich sollte eine größtmögliche Zahl von gut erhaltenen Epithelzellen enthalten und sachgerecht fixiert werden. Proben mit spärlicher Zellzahl oder anderen störenden Faktoren, wie zum Beispiel übermäßig viel Blut oder entzündete Zellen, sollten als ungeeignet beurteilt und wiederholt werden (20).

Als eine weitere mögliche Ursache für falsch-negative Befunde muß schließlich auch die Patientin selbst angesehen werden. Rubio hat dies in einer Studie mit 44 Patientinnen (24,25) folgendermaßen zu begründen versucht:

Es wurde mit Wattestäbchen und Ayre' Holzspateln Smears angefertigt von 31 unfixierten Konusbiopsien direkt nach der Operation, und zusätzlich wurden 13 Konusproben in ein Parker 199 steriles Medium für 30 Minuten bis 2 Stunden gelegt. Nur

sechs der 44 zytologischen Abstriche enthielten atypische Zellen, während die übrigen 38 Proben sowie die Zentrifugate der 13 inkubierten Proben nur eine große Anzahl normaler Plattenepithel- und Endozervikal-Zellen, sowie Schleim und Blut enthielten. Die Histologie der 44 Konusproben hingegen deckte ein Carcinoma in situ in 19 Fällen, schwere Dysplasie in 16 Fällen, und mittlere Dysplasie in 7 Fällen auf. Nur zwei der 44 Proben zeigten normales Zervikalepithel. Diese überraschenden Ergebnisse ließen Rubio zu der Schlußfolgerung kommen, daß die sorgfältige präoperative Desinfektion des Operationsgebietes vor der Konisation die oberflächlichen Zellschichten atypischer Zellen, die normalerweise bei der konventionellen Methode der Zellsammlung erhalten werden, entfernt haben könnte.

Aufgrund dieser Ergebnisse meint Rubio, daß möglicherweise ein traumatischer "Auswaschungs"-Mechanismus für die Abwesenheit atypischer Zellen verantwortlich gemacht werden kann. Vaginale Duschen, manuelle Waschungen tief in der Vagina, sowie das Trauma eines Koitus kurz vor der gynäkologischen Konsultation könnten einige Beispiele sein, die in der Diskussion über die Herabsetzung der Rate der falsch-negativen Smears berücksichtigt werden sollten (24,25).

Ich möchte noch kurz zwei Möglichkeiten ansprechen, die als zusätzliche Untersuchungen zur Unterstützung der Zytologie je nach individuellem Fall erwogen werden sollten:

Die Kolposkopie, die schon 1932 in Hamburg zur Vorsorgeuntersuchung herangezogen wurde, dann durch die Papanicolaou-Methode verdrängt, erfreut sich in den letzten Jahren wieder zunehmender Beliebtheit. Als diagnostische Hilfsmittel kann sie eine sehr präzise Aussage über das Zervixepithel schon auf ambulanter Basis geben, und dem untersuchenden Arzt bei kolposkopisch verdächtigem Befund die Möglichkeit, mehrere Biopsien von verschiedenen Bezirken unter Sicht zu entnehmen.

Jedoch sollte der Arzt dabei auch immer daran denken, eine zusätzliche endozervikale Curettage vorzunehmen (4,22), auch wenn die Dysplasie nur auf die Zervix begrenzt zu sein scheint. Darüber hinaus kann die Kolposkopie auch bei einer notwendig gewordenen Konisation hilfreich sein, insofern als daß das Ausmaß der Konisation durch die Kolposkopie bestimmt, beziehungsweise begrenzt werden kann.

Und schließlich sei noch eine relativ neue Methode der Krebsfrüherkennung erwähnt - die Cervicographie, 1981 von Stafl (34) vorgestellt. Im Gegensatz zu der schon 1956 von Wied (37) praktizierten Kolposkop-Photographie, und der in neuerer Zeit verbesserten Methode von Wolnik (38) mit einer Großformatkamera, hat Stafl's Cervicographie den Vorteil, daß die Kamera auch von ärztlichem Hilfspersonal erfolgreich gehandhabt werden kann - kolposkopische Vorbildung und Geschick sind hier nicht mehr nötig. Die qualitativ sehr guten Aufnahmen können dann von einem erfahrenen Praktiker sehr schnell und effizient diagnostiziert werden. Stafl hat in einer routinemäßigen Reihenuntersuchung von 404 Patientinnen mit normalem zytologischem Befund neun Fälle (2.2 %) von Dysplasie allein durch die Cervicographie aufgedeckt; allerdings waren ebenfalls neun Fälle (2.2 %) cervicographisch positiv, die sich dann bei der nachfolgenden Kolposkopie als negativ erwiesen. Stafl's Methode befindet sich noch heftig im Kreuzfeuer der Kritik, nicht nur bezüglich der unterschiedlich zu interpretierenden Ergebnisse, sondern auch bezüglich Kostenaufwandes und Durchführungsmöglichkeiten bei Serienuntersuchungen. Hier werden wohl noch weitere Untersuchungen und Ergebnisse abgewartet werden müssen.

Zum Abschluß schließlich möchte ich noch auf die Problematik der Dysplasie in der Schwangerschaft eingehen, die eine besondere Stellung einnimmt.

Die Zahl der Dysplasien unter schwangeren Frauen, die mit zervikalen Abstrichen kontrolliert wurden, schwankt von 0.1 % bei Stromme (35) bis 3 % bei Reagan (19), und einer noch höheren Quote bei Scharnke (28). Reagan (19), der 1961 von einer Dysplasierate von 3 % bei 930 Patientinnen berichtete, stellte in seiner Studie weiterhin fest, daß mit steigender Zahl von Schwangerschaften auch die Wahrscheinlichkeit von Dysplasien während der Schwangerschaft ansteigt.

Kiguchi et al. (11) veröffentlichten 1981 einer Studie, in welcher sie 525 schwangere Frauen mit Dysplasien verfolgten. 266 (50.7 %) hatten leichte Dysplasien, 33.9 % mittlere und 15.4 % schwere Dysplasien während der Schwangerschaft diagnostiziert bekommen. Innerhalb sechs Monate nach Entbindung sind dabei 78 % der zytologisch leichten und 74 % der zytologisch mittleren Dysplasien wieder zurückgegangen, während 10 % bzw. 15 % unverändert blieben; in 12 % bzw. 10 % trat eine progressive Verschlechterung ein.

Bei den schweren Dysplasien sind 54 % besser geworden, 31 % unverändert geblieben, und 15 % weiter fortgeschritten. Kiguchi spricht leider immer nur von einer 'Verbesserung' bzw. 'Rückstufung' der Dysplasien, er spezifiziert jedoch nicht, ob alle diese Patientinnen oder nur ein Teil von ihnen negativ wurden. So kommt er auf eine Durchschnittsquote von 72 % von Dysplasierückbildungen innerhalb sechs Monate post partum. Es ist ferner noch interessant, daß Kiguchi einen relativen Gipfel aller Dysplasien bei II-pa Frauen feststellte, danach fiel die Zahl der Dysplasien während der Schwangerschaft wieder rapide ab; und ebenso stellte er fest, daß die Zahl der dysplastischen Zellen im ersten Trimester am größten ist, und dann sukzessive mit fortschreitender Schwangerschaft ebenfalls kleiner wird.

Scharnke (28), der eine relativ hohe Zahl falsch-negativer Ergebnisse erhielt - 63 % bei leichten, 66 % bei mittleren, und 50 % bei schweren Dysplasien, 28 % (4 von 14 Patientinnen)

bei Carcinoma in situ, und jeweils ein (50 %) falsch-negativer Befund bei histologischem Karzinom Ia₁ und Ib, ist der Meinung, daß die zytologische Diagnostik während der Gravidität nicht an Bedeutung verliere (29), wobei aber ein negativer Befund die Entscheidung zur histologischen Abklärung bei entsprechend klinischem Verdacht nicht behindern sollte.

Die Problematik der zytologisch "falsch-negativen" Befunde bei Patientinnen mit histologischer Evidenz einer intraepithelialen Neoplasie wird seit Jahren mit steigendem Interesse von Autoren in der ganzen Welt aufgenommen und verfolgt. Die dabei erhaltenen Ergebnisse schwanken je nach Autor beträchtlich, und zwar zwischen 1 % und 30 % (1,2,3,6,7,8,9,10,12,16,17,18, 21,30,36,39).

Erstrebenswert für zukünftige Untersuchungen und Ergebnisvergleiche wäre, wenn die Autoren sich über die Methodik der Aufdeckung der "falsch-negativen" zytologischen Befunde einigen würden, so daß die einzelnen Reporte und Ergebnisse besser gegeneinander verglichen werden könnten.

Jeder Autor entwickelte eine andere Methodik, wie er zu seinen Ergebnissen gelangt. Die einen sind von der histologischen Diagnose zur Zytologie zurückgegangen und haben diese kontrolliert, andere haben die Kolposkopie als Ausgangspunkt genommen.

In dieser Arbeit wurde von der Zytologie ausgegangen, wobei die Patientinnen erstmals erfaßt wurden, wenn sie mindestens einen positiven Abstrich aufwiesen - "falsch-negative" Befunde waren dann diejenigen zwischen dem ersten positiven Abstrich und der positiven abklärenden Histologie gefundenen negativen Abstriche.

Und schließlich; es wäre erstrebenswert, wenn von seiten der Zytologen ein international gleichermaßen anerkanntes und durchgeführtes diagnostisches Bewertungsschema erstellt werden könnte, so daß die einzelnen Diagnosen relativ zueinander besser vergleichbar und beurteilbar werden würden.

Zusammenfassung

An der 1.UFK wurden im Untersuchungszeitraum von Anfang 1973 bis Ende 1979 insgesamt 112 612 zytologische Abstriche angefertigt. Dabei ergaben sich 3 007 positive Abstriche von 1 769 Patientinnen. Abklärende histologische Gewebeentnahmen ergaben ein Ergebnis von 18 falsch-negativen zytologischen Befunden im Vergleich zur Histologie. Diese 18 Fälle von negativer Zytologie waren nach bereits einem oder mehreren positiven zytologischen Abstrichen erfolgt. Die Histologie ergab dabei 4mal eine leichte bis mittlere Dysplasie bei einem zytologischen Pap-Befund von einmal Pap III und dreimal Pap III D. 4 histologisch gesicherte Carcinoma in situ waren als höchste Zytologie in die Gruppen IVa(Gr) (3mal), und einmal als Pap IV eingeteilt worden. Eine frühe Stromainvasion wurde zytologisch zweimal als Pap IVa(Gr) und einmal als Pap IV diagnostiziert. Die verbleibenden 7 Fälle mit mindestens einem falsch-negativen zytologischen Befund ergaben in der Histologie zweimal ein Vulvakarzinom, und zweimal ein Adenokarzinom des Corups uteri, dreimal war die Histologie unverdächtig, und zwar bei zwei zytologischen 'Pap III D' und einem 'Pap IVa'.

Bezogen auf die Gesamtzahl der Abstriche im Untersuchungszeitraum - 112 612 - ergibt sich eine Quote von falsch-negativen zytologischen Befunden von 0.016 %; bezüglich der Zahl der Patientinnen mit positivem zytologischen Abstrich - 1769 - errechnet sich eine Quote von 1.02 %; klammert man die schwangeren Frauen aus, so beträgt die Quote 1.08 % bei 1 664 Patientinnen mit mindestens einem positiven Abstrich dem negativen vorausgehend.

Literaturnachweis

- 1 Bayrle, W.: 'Kritische Betrachtung zur Rate der "falsch negativen" Befunde in der gynäkologischen Zytologie'
Geburtsh. u. Frauenheilk. 37: 864 - 868, 1977
- 2 Coppleson, L. W.: 'Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology'
Am. J. Obstet. Gynecol. 119: 953, 1974
- 3 Coppleson, M., B. Reid: 'Preclinical carcinoma of the cervix uteri'
Oxford: Pergamon Press 1967
- 4 Creasman, W. T., D. L. Clarke-Pearson et al.: 'The abnormal Pap-smear - What to do next?'
Cancer 48: 515 - 522, July 15, 1981
- 5 Davis, J. R.; W. M. Hintmen, S. H. Paglanus, D. C. Trego, J. L. Wiens, T. N. Suci: 'Value of duplicate smears in cervical cytology'
Acta Cytol. (Baltimore) 25 (5): 533 - 538, Sept-Oct 1981
- 6 Denzler, U.: 'Die Effektivität der zytologischen Krebsvorsorge an der Cervix uteri'
Geburtsh. u. Frauenheilk. 38: 1028 - 1031, 1978
- 7 Fidler, H. K., D. A. Boyes, D. R. Loeb: 'Intraepithelial carcinoma of the cervix, 214 cases, with emphasis on investigation by cytology and cone biopsy'
Canad. M. A. J. 77: 79 - 85, 1957

- 8 Friedell, G. H., A. T. Hertig, P. A. Young: 'Carcinoma in situ of the uterine cervix'
Springfield III., 1960, Charles C. Thomas Publisher
- 9 Graham, R. M., J. V. Meigs: 'The value of the vaginal smear'
Am. J. Obstet. Gynecol. 58: 843 - 850, 1949
- 10 Jordan, S. W., N. L. Smith, L. S. Dike: 'The significance of cervical cytologic dysplasia'
Acta Cytol. (Baltimore) 25(3): 237 - 244, May-June 1981
- 11 Kiguchi, K., M. Bibbo, T. Hasegawa, S. Kugihara, F. Tsutsui, G. L. Wied: 'Dysplasia during pregnancy - a cytologic follow-up study'
J. of Reprod. Med. 26 (2): 66 - 72, Feb. 1981
- 12 Klinsman, Uta: 'Kritische Analyse der Zytodiagnostik des Zervixkarzinoms'
Zbl. Gynäkol. 102: 1224 - 1229, 1980
- 13 Koss, L. G., M. D. Hicklin: 'Standards of adequacy of cytologic examination of the female genital tract'
Obstet. Gynecol. 43: 792 - 793, 1974
- 14 May, D.: 'Error rates in cervical cytological screening tests'
Br. J. Cancer 29: 106 - 113, 1974
- 15 Meinen, K., H. Breinl, F. Dehnhard: 'Kritische Wertung der differenzierenden Zytodiagnostik und klinisch-statistischen Resultate bei Präkanzerosen und vorklinischen Karzinomen der Cervix uteri'
In "Effektivität zytologischer Krebsvorsorgeuntersuchungen in der Gynäkologie", Herausgeber H. J. Soost und B. Bockmühl, Deutscher Ärzteverlag 1979: 75

- 16 Naujoks, H., G. Leppien, R. Rogoserooff-Fricke: 'Negativer zytologischer Abstrich beim Carcinoma in situ der Cervix uteri'
Geburtsh. u. Frauenheilk. 36: 570 - 575, 1976
- 17 Naujoks, H., F. Köpf, I. Leber: 'Präoperative kolposkopisch-zytologische Diagnostik bei zervikaler intraepithelialer Neoplasie (CIN)'
Geburtsh. u. Frauenheilk. 39: 372 - 377, 1979
- 18 Reagan, J. W., R. B. Scott: 'The detection of cancer of the uterine cervix by cytological study'
Am. J. Obstet. Gynecol. 62: 1347 - 1352, 1951
- 19 Reagan, J. W., B. A. Bell, J. L. Neuman: 'Dysplasia of the uterine cervix during pregnancy'
Acta Cytol. 5: 17, 1961
- 20 Richart, R. M.: 'Evaluation of the true false negative rate in cytology'
Am. J. Obstet. Gynecol. 89: 723 - 726, 1964
- 21 Richart, R. M., H. Vaillant: 'Influence of cell collection techniques upon cytological diagnosis'
Cancer 18: 1474 - 1478, 1965
- 22 Richart, R. M., C. P. Crum, D. E. Townsend: 'Work-up of the patient with an abnormal Papanicolaou smear'
Gynecologic Oncology 12: 265 - 276, 1981
- 23 Rubio, C. A.: 'A trap for atypical cells'
Am. J. Obstet. Gynecol. 128, No 6: 687, July 15, 1977
- 24 Rubio, c. A.: 'The false negative smear'
Am. J. Obstet. Gynecol., May 15, 1974: 273

- 25 Rubio, C. A., B. Lagerlöf: 'Who is responsible for the false negative smear?'
Acta Cytol. 19: 319, 1975
- 26 Rubio, C. A.: 'The false negative smear: An instrumental error?'
Acta Cytol. (Baltimore) 21 (4): 500 - 501, 1977
- 27 Rubio, C. A.: 'The false positive smear'
Acta Cytol. 19 (4): 212, 1975
- 28 Scharnke, H.-D., A. Jorde, H. G. Peschel, E. Sielaff:
'Vergleichende kolposkopische, zytologische und histologische Untersuchungen der Cervix uteri in der Schwangerschaft'
Zbl. Gynäkol. 98: 1547 - 1552, 1976
- 29 Schrodtt, U., H. Wilken: 'Beitrag zur Krebsfährstensuche in der Frühschwangerschaft'
Zbl. Gynäkol. 95: 1636 - 1639, 1973
- 30 Sedlis, A., A. T. Walter, H. Balin, A. Hontz, L. L. Scutio: 'Evaluation of two simultaneously obtained cervical cytological smears. A comparison study'
Acta Cytol. 18: 291, 1974
- 31 Shulman, J. J., A. Hontz, A. Sedlis, A. T. Walters, H. Balin, L. L. Scutio: 'The Pap smear: Take two'
Am. J. Obstet. Gynecol. 121: 1024 - 1028, 1975
- 32 Soost, H.J., B. Bockmühl, H. Zock: 'Wie effektiv sind zytologische Krebsvorsorgeuntersuchungen bei der Bekämpfung des Zervixkarzinoms?'
Dtsch. med. Wschr. 104: 1331 - 1335, 1979

- 33 Soost, H.-J.: 'Qualitätssicherung zytologischer Untersuchungen'
Frauenarzt 21: 47 - 52, 1980
- 34 Stafl, A.: 'Cervicography: A new method for cervical cancer detection'
Am. J. Obstet. Gynecol. 139: 815, 1981
- 35 Stromme, W. B.: 'Preclinical carcinoma and dysplasia of the cervix associated with pregnancy'
Am. J. Obstet. Gynecol. 105: 1008, 1969
- 36 Tilch, G., U. Miesel: 'Der falsch negative zytologische Befund - eine epikritische Einschätzung'
V. Kongreß der Gesellschaft für Geschwulstbekämpfung der DDR, Rostock 20. - 23.3.1979
- 37 Wied, G. L.: 'Stereophotocolpography: A method for centralized screening for cervical carcinoma'
Am. J. Obstet. Gynecol. 71: 1301, 1956
- 38 Wolnik, L.: 'Colpophotography with a large-format camera'
Am. J. Obstet. Gynecol. 137: 141, 1980
- 39 Yule, R.: 'The frequency of cytologic testing'
Acta Cytol. (Philad.) 16: 389, 1972

Lebenslauf

16.7.1953 in Hamburg geboren als zweiter Sohn des Arztes
 für Radiologie Dr. med. Hans Garven und seiner
 Frau Estelle, geb. Enckell

Aug. 1953
bis Aug. 1958 in Finnland gelebt

Aug. 1958 Übersiedlung nach München

Sept. 1958
bis Juli 1963 Volksschule in München

Sept. 1963
bis Juni 1972 Nymphenburger Gymnasium in München,
 mit Abitur abgeschlossen

1972
bis 1974 Studium der Physik in München

1975
bis 1977 in Frankreich gelebt

Nov. 1977 Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-
 Maximilians-Universität in München

Aug. 1978 Physikum an der LMU

März 1980 1. Staatsexamen an der LMU

Aug. 1981 2. Staatsexamen an der LMU

Dez. 1981
bis Jan. 1983 Praktisches Jahr am Downstate Medical Center,
 State University New York, New York in den
 Gebieten der Inneren Medizin, Chirurgie und
 Gynäkologie

April 1983 3. Staatsexamen an der LMU

20.5.1983 Erteilung der Approbation als Arzt

Juni 1983 Übersiedlung nach New York

